ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА
Кратка характеристика на продукта Приложение 1
Към Рег. № 20150126
Разрешение № BG/MA/MP- /
Одобрение № /
08-10-2026

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА – 73119

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Гастроцид Езо 20 mg стомашно-устойчиви таблетки
Gastrocid Eso 20 mg gastro-resistant tablets

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка стомашно-устойчива таблетка съдържа 20 mg езомепразол (*esomeprazole*) (като магнезий дихидрат).

Помощни вещества с известно действие:
Всяка таблетка съдържа не повече от 5,65 mg захароза.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Светлорозови, елипсовидни, двойноизпъкнали филмирани таблетки, 6,55 x 13,6 mm.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Гастроцид Езо е предназначен за краткотрайно лечение на симптоми на рефлукс (стомашни киселини, регургитация на киселини) при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната доза е 20 mg езомепразол (една таблетка) веднъж дневно.

За да се постигне подобрение на симптомите, може да бъде необходимо таблетките да се приемат в продължение на 2 - 3 последователни дни. Продължителността на лечението е до 2 седмици. При пълно облекчаване на симптомите лечението трябва да се прекрати.

Пациентът трябва да се посъветва да потърси консултация с лекар, ако симптомите се влошат или не се постигне облекчаване на симптомите след двуседмично лечение.

Специални популации

Пациенти с бъбречно увреждане
Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание (вж. точка 5.2).

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА * РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ *

Пациенти с чернодробно увреждане
Не се налага коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено изразено чернодробно увреждане. Все пак, пациенти с тежко чернодробно увреждане трябва да бъдат консултирани от лекар преди да приемат Гастроцид Езо (вж. точки 4.4 и 5.2).

Пациенти в старческа възраст (≥ 65 години):
Не се налага промяна в дозировката при пациенти в старческа възраст

Педиатрична популация
Няма релевантни данни за употребата на Гастроцид Езо при педиатричната популация за индикацията „краткотрайно лечение на симптоми на рефлукс (стомашни киселини, регургитация на киселини)".

Начин на приложение:
Перорално приложение.
Таблетките трябва да се поглъщат цели, с половин чаша вода. Таблетките не трябва да се дъвчат или чупят.

Алтернативно, таблетката може да се диспергира в половин чаша негазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно-устойчивото покритие може да се разтвори. Водата се разбърква, докато таблетките се разпаднат и течността с пелетите се изпива незабавно или в рамките на 30 минути. Чашата се изплаква с вода до половината и се изпива. Пелетите не трябва да се дъвчат или смачкват.

4.3 Противопоказания

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

Езомепразол не трябва да се използва едновременно с нелфинавир или рилпивирин (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Общи
Пациентите трябва да бъдат инструктирани да се консултират с лекар, ако:
- имат значителна непреднамерена загуба на тегло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена и при съмнение или наличие на язва на стомаха. В такива случаи трябва да се изключи вероятността за малигнизация, тъй като лечението с езомепразол може да маскира симптомите и да забави диагностицирането.
- имат анамнеза за язва на стомаха или операции на гастроинтестиналния тракт
- са на продължително симптоматично лечение (за 4 или повече седмици) за подобряване на диспептични симптоми или понижаване на стомашната киселинност. Това може да е признак за по-сериозно състояние.
- имат чести хрипове, особено при киселини.
- имат жълтеница или тежко изразено чернодробно заболяване.
- са на възраст над 55 години с възникнали нови или с наскоро променени симптоми.

Пациенти с продължителни рекурентни диспептични симптоми или стомашни киселини, трябва редовно да бъдат наблюдавани от лекуващия ги лекар. Пациентите над 55 години, които ежедневно приемат продукти без лекарско предписание за подобряване на храносмилането или стомашни киселини трябва да информират своя лекар или фармацевт.

Пациентите не трябва да приемат Гастроцид Езо с профилактична цел за продължителен период от време.

Лечението с инхибитори на протонната помпа (ИПП) може слабо да повиши риска от стомашно-чревни инфекции, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter,* а при хоспитализирани пациенти е възможно също и от *Clostridium difficile* (вж. точка 5.1).

Преди да приемат този лекарствен продукт пациентите трябва да се консултират със своя лекар, ако им предстои ендоскопия или провеждане на уреен дихателен тест.

Комбинацията с други лекарствени продукти
Едновременно приложение на езомепразол с атазанавир не се препоръчва (вж. точка 4.5). Ако е преценено, че едновременното им приложение не може да се избегне, се препоръчва лечението да се провежда под строг клиничен контрол в комбинация с повишаване на дозата на атазанавир до 400 mg и 100 mg ритонавир. Не трябва да се превишава дозата от 20 mg езомепразол.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или прекратяване на лечението с езомепразол трябва да се имат предвид възможни взаимодействия с други лекарства, които се метаболизират чрез CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие на клопидогрел и езомепразол. Клиничното значение на това взаимодействие не е известно. Като предпазна мярка, не се препоръчва едновременното приложение на езомепразол и клопидогрел (вж. точка 4.5).

Пациентите не трябва да приемат едновременно други ИПП или H_2 антагонисти.

Взаимодействия с лабораторни изследвания
Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Гастроцид Езо 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 (SCLE)
Инхибиторите на протонната помпа са свързани с много редки случаи на SCLE. 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 Гастроцид Езо. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE 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 и 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.

Помощни вещества

Натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) за таблетка, т.е може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Захароза
Това лекарство съдържа захарни сфери (захароза). Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към фруктоза, глюкозо-галактозна малабсорбция или захарозо-изомалтазна недостатъчност, не трябва да приемат това лекарство.

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
Тъй като езомепразол е енантиомер на омепразол е разумно да се вземат предвид наблюдаваните взаимодействия с омепразол.

Протеазни инхибитори
Съществуват съобщения за взаимодействие на омепразол с някои протеазни инхибитори. Клиничното значение и механизмите на тези наблюдавани взаимодействия не винаги са известни. Повишеното pH на стомаха по време на лечението с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми за взаимодействие са чрез инхибиране на CYP 2C19.

Наблюдавано е понижаване на плазмените концентрации на атазанавир и нелфинавир, когато се прилагат заедно с омепразол и едновременното им приложение не се препоръчва. При здрави доброволци едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg води до съществено понижаване на експозицията на атазанавир (приблизително със 75% се понижават AUC, C_{max} и C_{min}). Повишаването на дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира ефекта на омепразол върху експозицията на атазанавир. При здрави доброволци едновременното приложение на омепразол (20 mg еднократно дневно) и атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg води до понижаване на експозицията на атазанавир с приблизително 30% в сравнение с експозицията след еднократен дневен прием на атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg, без прилагане на омепразол 20 mg еднократно дневно. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) намалява средните стойности на AUC, Cmax и Cmin на нелфинавир с 36-39% и редуцира средните AUC, Cmax и Cmin на фармакологично активният метаболит M8 със 75-92%. Поради сходните фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, едновременно приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва, а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказано (вж. точки 4.3 и 4.4).

Когато саквинавир се прилага едновременно с ритонавир, плазмените концентрации на саквинавир се повишават (80-100%) при едновременно лечение с омепразол (40 mg веднъж дневно). Лечението с омепразол 20 mg веднъж дневно не оказва влияние върху експозицията на дарунавир и ампренавир (когато се прилагат едновременно с ритонавир).

Лечението с езомепразол 20 mg веднъж дневно не оказва влияние върху експозицията на ампренавир (със и без съпътстващо приложение на ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg веднъж дневно не оказва ефект върху експозицията на лопинавир (при едновременно лечение с ритонавир).

Метотрексат
При едновременно приложение на метотрексат с инхибитори на протонната помпа (ИПП), при някои пациенти концентрациите на метотрексат се повишават. При прилагане на висока доза метотрексат може да се наложи временно преустановяване на лечението с езомепразол.

Такролимус
Съобщава се, че при едновременно приложение на езомепразол се увеличават плазмените концентрации на такролимус. Трябва да се проведе по-често и внимателно проследяване на концентрациите на такролимус, както и на бъбречната функция (клирънс на креатинина), и при необходимост дозата на такролимус да се коригира.

Лекарствени продукти с pH-зависима абсорбция
Понижената стомашна киселинност по време на лечението с езомепразол може да повиши или понижи абсорбцията на лекарствени продукти с pH-зависима стомашна абсорбция. Абсорбцията на лекарствени продукти, които се приемат перорално като кетоконазол, итраконазол, ерлотиниб и левотироксин може да се понижи и може да се наложи коригиране на дозата по време на лечение с езомепразол, а абсорбцията на дигоксин може да се повиши по време на лечение с езомепразол.

При здрави индивиди при едновременно лечение с омепразол (20 mg дневно) и дигоксин бионаличността на дигоксин се повишава с 10% (до 30% при двама от всеки десет пациенти). В редки случаи се съобщава за дигоксинова токсичност. Въпреки това е необходимо внимание, когато езомепразол се прилага във високи дози при пациенти в старческа възраст. Терапевтичното мониториране на дигоксин трябва да се засили.

Лекарствени продукти, които се метаболизират чрез CYP2C19
Езомепразол инхибира CYP2C19, основният езомепразол метаболизиращ изоензим. Поради това, когато езомепразол се комбинира с лекарствени вещества, които се метаболизират от CYP2C19, като варфарин, фенитоин, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, диазепам и др., плазмените концентрации на тези лекарствени продукти могат да се повишат и може да се наложи понижаване на дозата. При клопидогрел, предлекарство, което се превръща до активните си метаболити чрез CYP2C19, плазмените концентрации на активния метаболит е възможно да се понижат.

Варфарин
Едновременното приложение на 40 mg езомепразол при пациенти, лекувани с варфарин в клинично изпитване показва, че времето на съсирване е в референтните граници. Въпреки това, постмаркетингово са наблюдавани няколко изолирани случаи на повишени стойности на INR с клинично значение по време на съпътстващо лечение. По време на лечение с варфарин или други кумаринови производни се препоръчва мониториране в началото и края на едновременна терапия с езомепразол.

Клопидогрел
Резултатите от проучвания при здрави доброволци показват фармакокинетично (ФК)/ фармакодинамично (ФД) взаимодействие между клопидогрел (300 mg натоварваща доза/75 mg дневна поддържаща доза) и езомепразол (40 mg перорално дневно), които водят до намаляване на експозицията на активния метаболит на клопидогрел средно с 40% и до намаляване на максималното инхибиране на (АДФ индуцирана) тромбоцитната агрегация средно с 14%.

В проучване при здрави доброволци, когато клопидогрел се прилага едновременно с фиксирана дозова комбинация езомепразол 20 mg + ацетилсалицилова киселина 81 mg в сравнение с клопидогрел самостоятелно се наблюдава намаляване на експозицията на активния метаболит на клопидогрел с почти 40%. Въпреки това, максималните нива на инхибиране на (АДФ индуцирана) тромбоцитна агрегация при тези доброволци са еднакви в двете групи.

По време на обсервационни и клинични проучвания са наблюдавани противоречиви данни относно клиничното значение на това ФК/ФД взаимодействие на езомепразол по отношение на значими сърдечно-съдови събития. Като предпазна мярка, едновременната употреба на езомепразол с клопидогрел трябва да се избягва.

Фенитоин
При едновременно приложение на 40 mg езомепразол плазмените концентрации в края на дозовия интервал на фенитоин при пациенти с епилепсия се повишават с 13 %. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоин в началото или края на терапията с езомепразол.

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

Цилостазол
Омепразол, както и езомепразол действат като инхибитори на CYP2C19. В кръстосано проучване, след прилагане на омепразол в дози от 40 mg при здрави доброволци Cmax и AUC на цитостазол се повишават съответно с 18% и 26%, и на един от неговите активни метаболити с 29% и 69% съответно.

Цизаприд
При здрави доброволци при едновременното приложение на 40 mg езомепразол и цизаприд площта под кривата плазмена концентрация/време (AUC) на цизаприд се повишава с 32% и елиминационният полуживот ($t_{½}$) се удължава с 31%, но максималните плазмени концентрации на цизаприд не се повишават значително. Леко удълженият QTc интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се удължава допълнително след комбинирано приложение на цизаприд с езомепразол (вж. също точка 4.4).

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

Проучени лекарствени продукти, с които не се наблюдават клинично значими взаимодействия
Амоксицилин и хинидин
Доказано е, че езомепразол не оказва клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амоксицилин или хинидин.

Напроксен или рофекоксиб
По време на краткосрочни проучвания, оценяващи едновременното приложение на езомепразол и напроксен или рофекоксиб не се установяват клинично значими фармакокинетични взаимодействия.

Ефекти на други лекарствени продукти върху фармакокинетиката на езомепразол

Лекарствени продукти, които инхибират CYP2C19 и CYP3A4
Езомепразол се метаболизира чрез CYP2C19 и CYP3A4. При едновременно приложение на езомепразол и CYP3A4 инхибитора кларитромицин (по 500 mg два пъти дневно) експозицията (AUC) на езомепразол се повишава два пъти. Едновременното приложение на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP 3A4 може да доведе до повишена експозиция на езомепразол повече от два пъти. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол повишава AUCτ на езомепразол с 280%. В тези ситуации не се изисква постоянно коригиране на дозата на

езомепразол. Все пак при пациенти с тежко чернодробно увреждане, както и ако се налага продължително лечение може да се наложи коригиране на дозата.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 и CYP3A4
Лекарствени продукти, за които е известно, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4 или и двата ензима (като рифампицин и жълт кантарион (*Hypericum perforatum*)), могат да предизвикат понижаване на плазмените концентрации на езомепразол чрез ускоряване на метаболизма му.

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 се предпочита да се избягва употребата на Гастроцид Ezo по време на бременност.

Кърмене
Ограничената информация сочи, че езомепразол/неговите метаболити се екскретират в кърмата при хора. Има недостатъчна информация за ефектите на езомепразол при новородени/кърмачета. Езомепразол не трябва да се използва по време на кърмене.

Фертилитет
При проучванията върху животни с рацемичната смес омепразол приложена перорално не се наблюдават ефекти по отношение на фертилитета.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Езомепразол оказва незначително влияние върху способността за шофиране или работа с машини. Нежелани лекарствени реакции, като замайване и замъглено зрение са нечести (вж. точка 4.8). Пациентите не трябва да шофират или използват машини, ако са засегнати.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Главоболие, болки в областта на корема, диария и гадене са сред нежеланите лекарствени реакции, за които се съобщава най-често в клинични изпитвания (а също и от постмаркетинговия период). Освен това, профилът на безопасност е подобен при различни лекарствени форми, индикации за лечение, възрастови групи и популации пациенти. Не са наблюдавани нежелани реакции, свързани с дозата.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции
Следните нежелани лекарствени реакции са идентифицирани или подозирани в клиничните изпитвания на езомепразол и в постмаркетинговия период. Реакциите са класифицирани според MedDRA честотата (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).

Системо-органни класове	Честота	Нежелани лекарствени реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, тромбоцитопения
	Много редки	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност, напр. треска, ангиоедем и анафилактична реакция/шок
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Периферен оток
	Редки	Хипонатриемия
	С неизвестна честота	Хипомагнезиемия; тежката хипомагнезиемия може да корелира с хипокалциемия, Хипомагнезиемията може също да доведе до хипокалиемия
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
	Редки	Възбуда, объркаост, депресия
	Много редки	Агресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност, парестезия, сомнолентност
	Редки	Вкусови нарушения
Нарушения на очите	Редки	Замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Болка в областта на корема, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени)
	Нечести	Сухота в устата
	Редки	Стоматит, стомашно-чревна кандидоза
	С неизвестна честота	Микроскопичен колит
Хепатобилиарни нарушения	Нечести	Повишени стойности на чернодробните ензими
	Редки	Хепатит със или без жълтеница
	Много редки	Чернодробна недостатъчност, еенцефалопатия при пациенти с анамнеза за предишно чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Дерматит, пруритус, обрив, уртикария
	Редки	Алопеция, фоточувствителност
	Много редки	Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза (TEN), лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS)

	С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Редки	Артралгия, миалгия
	Много редки	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Много редки	Интерстициален нефрит
Нарушения на възпроизводителната система и гърдата	Много редки	Гинекомастия
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Редки	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.: 02 8903417, уебсайт: www.bda.bg.

4.9 Предозиране

До този момент опитът с преднамерено предозиране е много ограничен. При предозиране с 280 mg са описани стомашно-чревни симптоми и слабост. След прилагане на единични дози 80 mg езомепразол не се наблюдава поява на особени събития. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва с плазмените протеини и поради това не се отстранява лесно чрез диализа. Лечението трябва да бъде симптоматично и да се прилагат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарства за лечение на пептична язва и гастроезофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), инхибитори на протонната помпа, АТС код: A02BC05

Езомепразол е S-изомер на омепразол и намалява стомашната киселинна секреция чрез специфичен таргетен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на киселинната помпа в париеталната клетка. R- и S-изомерите на омепразол имат подобно фармакодинамично действие.

Механизъм на действие
Езомепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма в силно киселата среда на секреторните каналчета на париеталната клетка, където инхибира ензима H^+K^+-АТФ-аза (киселинната помпа) и потиска както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

Фармакодинамични ефекти
Начало на ефекта се наблюдава един час след перорален прием на 20 mg и 40 mg езомепразол. След многократно приложение на 20 mg езомепразол веднъж дневно в продължение на пет дни средната максимална киселинна продукция след стимулиране с пентагастрин се понижава с 90% на петия ден, при измерване 6-7 часа след приема.

След перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол в продължение на пет дни при пациенти с ГЕРБ стомашно pH над 4 се достига за средно време от 13 и съответно 17 часа, и се

поддържа в продължение на 24 часа. След прилагане на 20 mg езомепразол процентът пациенти, поддържали стомашното pH над 4 в продължение на най-малко 8, 12 и 16 часа е съответно 76%, 54% и 24%. Съответните проценти за езомепразол 40 mg са 97%, 92% и 56%.

Доказана е връзка между инхибирането на стомашната секреция и експозицията при използване на AUC като сурогатен параметър за плазмената концентрация.

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 след продължително лечение с езомепразол се наблюдава повишен брой ECL клетки, вероятно свързан с повишените серумни стойности на гастрин.

Намалената стомашна киселинност в резултат на различни фактори, включително инхибитори на протонната помпа, повишава стомашното микробно число на бактериите, нормално обитаващи стомашно-чревния тракт. Лечението с протонни инхибитори може да доведе до слабо повишаване на риска от стомашно-чревни инфекции, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter,* а при хоспитализирани болни и от *Clostridium difficile.*

Клинична ефикасност
Доказано е, че езомепразол 20 mg води до ефективно излекуване на чести стомашни киселини при пациенти, получаващи една доза за 24 часа в продължение на 2 седмици. В две многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо контролирани основни проучвания 234 пациенти с анамнеза за чести стомашни киселини понастоящем, са лекувани с 20 mg езомепразол продължение на 4 седмици. Симптомите, свързани с киселинен рефлукс (като киселини и киселинна регургитация) са оценени ретроспективно за 24 часов период. И в двете проучвания по отношение на първичната крайна цел (пълно облекчаване на киселините в стомаха, дефинирано като липса на епизоди на повишена киселинност през последните 7 дни преди последната визита (33,9% - 41,6% срещу плацебо 11,9% - 13,7%, (p <0,001). Вторичната крайна цел за напълно облекчаване на киселини в стомаха, дефинирано като липса на киселини в стомаха, отбелязано в дневника на пациента в продължение на 7 последователни дни, е статистически значимо през двете седмици - седмица 1 (10,0% - 15,2% спрямо плацебо 0,9% - 2,4%, p = 0,014, p <0,001) и седмица 2 (25,2% - 35,7% спрямо плацебо 3,4% - 9,0%, p <0,001).

Други вторични крайни цели са в подкрепа на първичната, включително облекчаване на киселините на седмица 1 и седмица 2; процент от 24 часа на ден без киселини в стомаха на седмица 1 и седмица 2; средно изразена тежест на киселините в стомаха на седмица 1 и 2 седмица, и времето от началото до трайното отзвучаване на киселините за 24-часов период и през нощта в сравнение с плацебо. Приблизително 78% от пациентите на лечение с 20 mg езомепразол съобщават за първо облекчаване на киселините в стомаха през първата седмица от лечението в сравнение с 52-58% при плацебо. Времето за трайно отзвучаване на киселините в стомаха, определено като 7 последователни дни без киселини, отбелязано за първи път е значително по-кратко в групата на езомепразол 20 mg (39,7% - 48,7% от 14-тия ден в сравнение с плацебо 11,0% - 20,2%). Средното време до първото облекчаване на нощните киселини е 1 ден, което е статистически значимо в сравнение с плацебо при едно проучване (p = 0,048) и се доближава по значимост в друго (p = 0,069). При около 80% от нощите не се наблюдава поява на киселини през всички периоди от време и при 90% от нощите не се наблюдава поява на киселини от седмица 2 на всяко клинично изпитване, в сравнение с 72,4% - 78,3% при плацебо. Оценката на изследователите

за отзвучаване на киселините в стомаха е в съответствие с оценката на участниците и показва статистически значими разлики между езомепразол (34,7% - 41,8%) в сравнение с плацебо (8,0% - 11,4%). По време на оценката на седмица 2 изследователите установяват, че езомепразол е значително по-ефективен от плацебо за отзвучаване на киселинната регургитация (58,5% - 63,6% в сравнение с плацебо 28,3% - 37,4%).

След оценка на цялостното лечение (ОЦЛ) на пациентите, проведена през седмица 2, 78,0 - 80,7% от пациентите, приемали езомепразол 20 mg, в сравнение с 72,4 - 78,3%, приемали плацебо, съобщават, че състоянието им се подобрява. По-голямата част от тях класифицират значението на тази промяна, като важно до изключително важно за изпълнението на ежедневните дейности (79-86% на седмица 2).

5.2. Фармакокинетични свойства

Абсорбция
Езомепразол е лабилен в кисела среда и поради това се прилага перорално във вид на стомашно-устойчиви гранули. *In vivo* превръщането в R-изомер е незначително. Абсорбцията на езомепразол е бърза, като максималните плазмени концентрации се наблюдават приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64% след прилагане на еднократна доза от 40 mg и се повишава до 89% след многократно приложение веднъж дневно. След прилагане на 20 mg езомепразол съответните стойности са респективно 50% и 68%. Приемът на храна забавя и намалява абсорбцията на езомепразол, въпреки че това не оказва значимо влияние на ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

Разпределение
Привидният обем на разпределение в равновесно състояние при здрави лица е приблизително 0,22 l/kg. Езомепразол се свързва с плазмените протеини в 97%.

Биотрансформация
Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP). Основната част от метаболизма на езомепразол зависи от полиморфния CYP2C19 изоензим, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметилметаболитите на езомепразол. Останалата част зависи от друга специфична изоформа - CYP3A4, отговорна за образуването на езомепразол сулфон, основният метаболит в плазмата.

Елиминиране
Показателите по-долу отразяват предимно фармакокинетиката на лица с функциониращ CYP2C19 ензим, екстензивни метаболизатори.

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/h след еднократна доза и около 9 l/h след многократно приложение. След многократно прилагане веднъж дневно плазменият елиминационен полуживот е около 1,3 ч. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между приемите, без тенденция за кумулиране при еднократно дневно приложение. Основните метаболити на езомепразол нямат ефект върху секрецията на стомашна киселина. Почти 80% от перорално приложената доза на езомепразол се екскретира като метаболити в урината, а останалата чрез фекалиите. По-малко от 1% от първоначалното лекарствено вещество се открива в урината.

Линейност/ нелинейност
Фармакокинетиката на езомепразол е изследвана в дози до 40 mg два пъти дневно. При многократно прилагане на езомепразол еднократно дневно площта под кривата плазмена концентрация/време се увеличава. Това увеличение е доза-зависимо и след многократно прилагане води до по-силно пропорционално на дозата повишаване на AUC. Зависимостта от времето и дозата се дължат на понижени метаболизъм при първо преминаване и системен клирънс, вероятно

причинени от инхибирането на изоензима CYP2C19 от езомепразол и/или неговия сулфонов метаболит.

Специални популации пациенти

Слаби метаболизатори
Приблизително при 2,9±1,5% от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболизатори. При тези индивиди метаболизмът на езомепразол вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната площ под кривата плазмена концентрация/време е приблизително 100% по-висока при слабите метаболизатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Средните максимални плазмени концентрации се повишават с около 60%. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразол.

Пол
След еднократно прилагане на 40 mg езомепразол средната площ под кривата плазмена концентрация/време е приблизително 30% по-висока при жени, отколкото при мъже. След многократно прилагане веднъж дневно не е установена разлика между половете. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразол.

Чернодробно увреждане
Метаболизмът на езомепразол при болни с леко до умерено нарушена функция на черния дроб може да бъде нарушен. При пациенти с тежко увредена чернодробна функция степента на метаболизиране е намалена, което води до удвояване на площта под кривата плазмена концентрация/време на езомепразол. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg. Езомепразол и главните му метаболити не показват тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

Бъбречно увреждане
Не са провеждани проучвания при пациенти с понижена бъбречна функция. Тъй като метаболитите на езомепразол се екскретират през бъбреците, но не и изходното съединение, при пациенти с нарушена бъбречна функция не се очакват промени в метаболизма на езомепразол.

Пациенти в старческа възраст (на 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, карциногенен потенциал, 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: При проучвания за канцерогенност върху плъхове с рацемичната смес се наблюдава хиперплазия на стомашните ECL клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъхове са в резултат на продължителната изразена хипергастринемия, вторично на намалената секреция на стомашна киселина и са наблюдавани при плъхове след продължително лечение с инхибитори на стомашната секреция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Пелети:
Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат (1:1)
Талк
Триетилов цитрат
Хипромелоза
Захарни сфери (захароза, царевично нишесте)
Магнезиев стеарат
Хидроксипропилцелулоза
Глицеролов моностеарат 40-55
Полисорбат 80

Ядро на таблетката:
Целулоза, микрокристална
Повидон
Макрогол 6000
Кросповидон
Натриев стеарил фумарат

Покритие на таблетката:
Хипромелоза
Титанов диоксид (E171)
Макрогол (PEG 400)
Червен железен оксид (E172)
Жълт железен оксид (E172)

6.2. Несъвместимости

Неприложимо

6.3. Срок на годност

2 години

6.4. Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 30°C.

6.5. Вид и съдържание на опаковката

Блистери от OPA/алуминий/PVC- алуминиево фолио
Видове опаковки: 7 и 14 стомашно-устойчиви таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6. Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Няма специални изисквания

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Teva B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Нидерландия

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Рег. № 20150126

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

Дата на първо разрешаване: 21.04.2015 г.
Дата на последно подновяване: 23.08.2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА