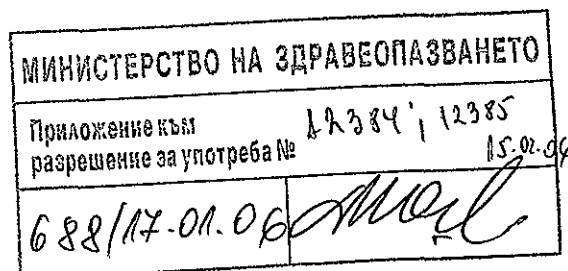


КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Nexium 20 mg gastro-resistant tablets
Нексиум 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

Nexium 40 mg gastro-resistant tablets
Нексиум 40 mg стомашно-устойчиви таблетки



2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа: 20 mg или 40 mg esomeprazole (езомепразол) (като magnesium trihydrate)

За помощните вещества виж 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива таблетка

Nexium 20 mg: светло розови, продълговати, биконвексни филмирани таблетки с гравирано 20 mg върху едната страна и А/ЕН – върху другата.

Nexium 40 mg: светло розови, продълговати, биконвексни филмирани таблетки с гравирано 40 mg върху едната страна и А/ЕІ – върху другата.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1. Терапевтични показания

NEXIUM таблетки са показани за лечение на:

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на рефлуксен-езофагит
- продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив на рефлуксен езофагит
- лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

В комбинация с подходяща антибактериална терапевтична схема на лечение за ерадикация на *Helicobacter pylori* и постигане на:

- заздравяване на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori* и
- предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с *Helicobacter pylori*



Пациенти нуждаещи се от продължителна терапия с нестероидни противовъзпалителни лекарства (НСПВЛ)

Заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВЛ.

Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти.

4.2. Дозировка и метод на приложение

Таблетките трябва да се поглъщат цели с течност. Таблетките не трябва да се дъвчат или смачкват.

При пациенти, които се затрудняват да преглъщат, таблетките могат да се разтворят в половин чаша вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашноустойчивото покритие може да се разтвори. Разбъркайте докато таблетките се раздробят и изпийте течността с пелетите незабавно или в рамките на 30 минути. Изплакнете чашата с половин чаша вода и изпийте съдържанието. Пелетите не трябва да се дъвчат или смачкват.

При пациенти, които не могат да поглъщат, таблетките могат да се разтворят във вода и разтворът да се приложи с помощта на назо-гастрална сонда. Важно е да се установи дали избраните спринцовка и сонда са подходящи. За подготовка и инструкции за приложение виж раздел Указания за употреба/работа с препарата.

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.
Препоръчва се допълнително 4-седмично лечение при пациенти, при които езофагитът не е оздравял или симптомите персистират.
- продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив
20 mg веднъж дневно.
- симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
20 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след четири седмици, пациентът трябва да се изследва допълнително. След като симптомите отзвучат, последващ контрол на симптоматиката може да се достигне като се вземат 20 mg веднъж дневно при нужда.

В комбинация с подходяща антибактериална терапевтична схема на лечение за ерадикация на *Helicobacter pylori* и

- заздравяване на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori* и
- предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с *Helicobacter pylori*



20 mg NEXIUM с 1 г амоксицилин и 500 mg кларитромицин - всичките два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Пациенти нуждаещи се от продължителна терапия с НСПВЛ

Заздравяване на стомашна язва свързана с НСПВЛ: Обичайната доза е 20mg веднъж дневно в продължение на 4-8 седмици.

Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти: 20mg веднъж дневно.

Деца

NEXIUM не трябва да се използва при деца, тъй като няма данни.

Увредена бъбречна функция

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 внимателно (виж раздел 5.2.).

Увредена чернодробна функция

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При пациенти с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надхвърля максимална доза от 20 mg NEXIUM (виж раздел 5.2.).

Тъй като бионаличността и времето на полуживот в плазмата на омепразол са увеличени, дневна доза от 10-20 mg може да бъде достатъчна [1].

Пациенти в напреднала възраст (над 70 години)

Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

4.3. Противопоказания

Известна свръхчувствителност към езомепразол, субституирани бензимидазоли или някоя друга съставка на лекарствения продукт.

4.4. Специални предупреждения и специални предпазни мерки при употреба

При наличието на каквито и да било обезпокоителни симптоми (напр. значима загуба на тегло без пациентът да си е поставял за цел редукция на теглото, повтарящо се повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена) и в случаите, в които се подозира или е диагностицирана стомашна язва трябва да се изключи наличието на злокачествено заболяване, тъй като лечението с Nexium може да завоалира симптомите и да забави диагнозата.

Пациентите на продължително лечение (особено тези, които получават терапия за повече от година) трябва да са под редовно наблюдение.

На пациентите, които се лекуват с Nexium при нужда, трябва да се обърне внимание да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, ако симптомите им



променят характера си. Когато се предписва езомепразол за лечение при нужда, трябва да се има предвид възможността за взаимодействия с други лекарства, дължащи се на флукуирането на плазмените концентрации на езомепразола. Виж раздел 4.5.

Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се имат предвид възможните лекарствени взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия. Кларитромицин е мощен инхибитор на CYP3A4 и това трябва да се вземе предвид, както и противопоказанията и взаимодействията на кларитромицина, когато тройната терапия се прилага при пациенти, които вземат едновременно други лекарства, метаболизиращи се от CYP3A4 (като цизаприд и др.).

Пациентите с редки наследствени заболявания изразяващи се с непоносимост към фруктозата, с малабсорбция на глюкоза-галактоза или недостатъчност на сукрази-изомалтаза не трябва да употребяват това лекарство.

4.5. Взаимодействие с други лекарствени средства и други форми на взаимодействие

Ефекти на езомепразола върху фармакокинетиката на други лекарства

Намалената интрагастрална киселинност по време на лечение с езомепразол може да увеличи или намали резорбцията на лекарства, ако тя се повлиява от стомашната киселинност. Както и при употребата на други инхибитори на киселинната секреция или антиациди, резорбцията на кетоназола и итраконазола може да бъде намалена при лечение с езомепразол.

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният ензим, метаболизиращ езомепразола. Поради това, когато езомепразол се комбинира с лекарства, които се метаболизират от CYP2C19, като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и др., плазмените концентрации на тези лекарства може да се увеличат и да се наложи намаление на дозата. Това трябва да се има предвид, особено когато се предписва за лечение при нужда. Едновременното приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45% намаление на клирънса на субстрати на CYP2C19 на диазепама. Едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до 13% увеличение на най-ниските плазмени нива на фенитоина при болни с епилепсия. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоина при започване или прекъсване на лечението с езомепразол. В рамките на клинично проучване времето за коагулация при пациенти приемащи едновременно 40 mg esomeprazole и варафарин не превишава допустимите стойности. Въпреки това, след разрешаването за употреба, са наблюдавани няколко изолирани случая с клинична значимост на повишено ниво на INR. Препоръчва се лекарско наблюдение на пациентите, които започват и прекратяват едновременен прием на двете лекарствени вещества.



При здрави доброволци едновременното приложение на 40 mg езомепразол е довело до 32% увеличение на площта под кривата концентрация-време (AUC) и до 31% удължаване на времето на полуелиминиране ($t_{1/2}$), но не е наблюдавано значимо увеличаване на максималните плазмени нива на цизаприда. Леко удълженият QTc интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се е увеличил допълнително, когато цизаприд е бил даден в комбинация с езомепразол (виж и раздел 4.4.).

Доказано е, че езомепразол няма клинично значими ефекти върху фармакокинетиката на амоксицилин или хинидин.

Не е установено клинично значимо фармакокинетично взаимодействие при едновременното приложение на езомепразол и напроксен или езомепразол и рофекоксиб в рамките на краткосрочни клинични проучвания.

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на езомепразол

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното приложение на езомепразол и инхибиторът на CYP3A4 кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразола. Не се налага коригиране на дозата на езомепразола.

4.6. Бременност и кърмене

Няма клинични данни за експозиция на Nexium по време на бременност. Епидемиологични изследвания с рацемичната смес омепразол при голяма експозиция по време на бременност не показват вредни или токсични за ембриона ефекти. Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие. Изследвания при животни с рацемичната смес не показват директни или индиректни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Поради това засега е уместно въздържане от употреба на езомепразол при бременни жени.

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при човека. Не са провеждани проучвания при кърмачки. Поради това NEXIUM не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са наблюдавани ефекти.

4.8. Нежелани реакции



Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол и от пост-маркетингова употреба. Нито една от тях не е била свързана с дозата.

Чести ($>1/100$, $<1/10$)	Главоболие, коремна болка, диария, метеоризъм, гадене/повръщане, запек
Не чести ($>1/1,000$, $<1/100$)	Дерматит, сърбеж, уртикария, замайване, сухота в устата
Редки ($>1/10,000$, $<1/1000$)	Реакция на свръхчувствителност като ангиоедема, анафилактична реакция, повишени чернодробни ензими, замъглено зрение, синдром на Stevens-Johnson, еритема мултиформе, миалгия.

Следните нежелани лекарствени реакции са били наблюдавани с рацемата (омепразол) и могат да се появят при употреба на езомепразол:

Централна и периферна нервна система

Парестезия, сънливост, безсъние, световъртеж. Обратими умствени разстройства, ажитация, депресия или халюцинации, предимно при тежко болни пациенти.

Ендокринни

Гинекомастия.

Стомашно-чревни

Стоматит и стомашно-чревна кандидоза.

Хематологични

Левкопения, тромбоцитопения, агранулоцитоза и панцитопения.

Чернодробни

Енцефалопатия при пациенти с предшестващо тежко чернодробно заболяване; хепатит с или без жълтеница, чернодробна недостатъчност.

Мускуло-скелетни

Артралгия и мускулна слабост.

Кожа

Обрив, фоточувствителност, токсична епидермална некролиза (ТЕН), алопеция.

Други

Прилошаване. Реакции на свръхчувствителност, напр. ангиоедем, фебрилитет, бронхоспазм, интерстициален нефрит и анафилактичен шок. Засилено потене, периферен оток, нарушение на вкуса и хипонатриемия.



4.9. Предозиране

До днес няма опит с преднамерено отравяне. Симптомите описани във връзка 280 mg са гастроинтестинални симптоми и симптоми на слабост. Единични дози от 80 mg не са довели до някакво събитие. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва с плазмените протеини в много висока степен и поради това не се отстранява лесно чрез диализа. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и да се прилагат общи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамични свойства

АТС код: A02B C05

Езомепразол е S-изомер на омепразола и намалява стомашната киселинна секреция чрез високо прицелен механизъм на действие. Той е специфичен инхибитор на протонната помпа в париеталната клетка. R- и S-изомерите на омепразола имат подобно фармакодинамично действие.

Място и механизъм на действие

Езомепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма във силно киселата среда на секреторните каналчета в париеталните клетки на стомашната лигавица, където той инхибира ензима H^+,K^+ -АТФ-аза – основна ензимосигуряваща дейност на протонната помпа и инхибира както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

Ефект върху стомашната киселинна секреция

След перорален прием на 20 mg и 40 mg езомепразол началото на ефекта се наблюдава след един час. При многократно приложение на 20 mg езомепразол веднъж дневно в продължение на пет дни средната максимална киселинна продукция след стимулиране с пентагастрин е намаляла с 90% при измерване 6-7 часа след приема в ден пети.

След пет дни перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол стомашното рН над 4 е поддържано съответно в продължение на средно време от 13 и 17 часа от 24-часовия период при пациенти с ГЕРБ. Процентът от пациенти на 20 mg езомепразол, които са поддържали стомашното рН над 4 в продължение на най-малко 8, 12 и 16 часа е бил съответно 76%, 54% и 24%. Съответните проценти при езомепразол 40 mg са били 97%, 92% и 56%.

Доказана е връзка между инхибирането на стомашната секреция и експозицията при използване на АУС като референтен показател за плазмената концентрация.



Терапевтични ефекти на инхибирането на киселинността

Излекуване на рефлукс-езофагит с езомепразол 40 mg се наблюдава приблизително при 78% от пациентите след четири седмици и при 93% след осем седмици.

Едноседмично лечение с езомепразол 20 mg два пъти дневно и подходящи антибиотици води до успешна ерадикация на *H. pylori* при приблизително 90% от пациентите.

След лечение за ерадикация в продължение на една седмица се счита, че няма нужда от последваща монотерапия с антисекреторни лекарства за ефективно излекуване на язва и отстраняване на симптомите при неусложнени дуоденални язви.

Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция

По време на лечение с антисекреторни лекарства серумният гастрин се увеличава в отговор на намалената стомашна киселинна секреция.

При някои пациенти при продължително лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ЕСЛ, вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрин.

По време на продължително лечение с антисекреторни лекарства се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на кистозно-дегенеративни промени в стомашните ерозии. Тези промени са следствие от продължителното инхибиране на киселинната секреция. Засега се счита, че те са доброкачествени.

В две клинични изпитвания в сравнение с ранитидин, Nexium показва по-добър ефект при лечение на стомашна язва при пациенти приемащи НСПВЛ, включително СОХ-2 селективни НСПВЛ.

В две клинични изпитвания в сравнение с плацебо, Nexium показва по-добър ефект при профилактика на стомашна и дуоденална язва при пациенти на НСПВЛ (на възраст >60 и/или с предишна язва), включително СОХ-2 селективни НСПВЛ.

5.2. Фармакокинетични свойства

Резорбция и разпределение

Езомепразол е лабилен в кисела среда и поради това се прилага перорално във вид на стомашно-устойчиви гранули. Превръщането в R-изомер *in vivo* е незначително. Резорбцията на езомепразола е бърза, като максималните плазмени нива се наблюдават приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64% след единична доза от 40 mg и се повишава до 89% след многократно приложение веднъж дневно. При 20 mg езомепразол съответните стойности са респективно 50% и 68%. Обемът на разпределение в равновесно състояние при здрави лица е приблизително 0.22 л/кг. Езомепразолът се свързва с плазмените протеини в 97%.



Едновременното приемане с храна може да забави и намали резорбцията на езомепразола, въпреки че това не оказва значимо влияние на ефекта на езомепразола върху стомашната киселинност.

Метаболизъм и екскреция

Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP) т.е. от неговите изомери CYP2C19 и по-малко от CYP3A4. Основната част от метаболизма на езомепразола зависи от полиморфния CYP2C19, отговорен за образуването на хидрокси- и дезметил- метаболити на езомепразола. Останалата част зависи от друг специфичен изоензим - CYP3A4, отговорен за образуването на езомепразол сулфон, основният метаболит в плазмата.

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

Тоталният плазмен клирънс е около 17 L/h след единична доза и около 9 L/h след многократно приложение. Плазменият полуживот е около 1.3 ч след многократно прилагане веднъж дневно. Площта под кривата концентрация-време се увеличава при многократно прилагане на езомепразола. Това увеличение зависи от дозата и води до нелинейна зависимост доза-AUC след многократно прилагане. Тази зависимост от времето и дозата се дължи на намаление на метаболизма при първо преминаване и на системния клирънс, вероятно причинени от инхибирането на ензима CYP2C19 от езомепразола и/или неговия сулфонов метаболит. Езомепразол се елиминира напълно от плазмата между приемите, като няма тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

Главните метаболити на езомепразол нямат ефект върху стомашната киселинна секреция. Почти 80% от пероралната доза на езомепразол се екскретират под формата на метаболити с урината, а остатъкът - с фекалиите. Под 1% от изходното лекарство се открива в урината.

Специални групи пациенти

Приблизително при 1-2% от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболизатори. При тези лица метаболизмът на езомепразола вероятно се катализира предимно от CYP3A4. След многократно прилагане на 40 mg езомепразол веднъж дневно средната площ под кривата концентрация-време е била приблизително 100% по-голяма при слабите метаболизатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболизатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%.

Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

Метаболизмът на езомепразол не се променя значимо при лица в напреднала възраст (71-80 години).

След еднократно прилагане на 40 mg езомепразол средната площ под кривата концентрация-време е приблизително 30% по-голяма при жени, отколкото при



мъже. Не е установена полова разлика след многократно прилагане веднъж дневно. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

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

Не са провеждани проучвания при пациенти с намалена бъбречна функция. Тъй като през бъбреците се извършва екскрецията на метаболитите на езомепразола, но не и елиминирането на изходното съединение, не се очакват промени в метаболизма на езомепразола при пациенти с увредена бъбречна функция.

5.3. Предклинични данни за безопасност

Предклиничните проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на токсичността след многократно третиране, генотоксичността и репродуктивната токсичност. Изследванията за канцерогенност при плъхове, извършени с рацемичната смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъховете се дължат на продължителната изявена хипергастринемия вследствие на намалената продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъхове с инхибитори на стомашната секреция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1. Списък на помощните вещества

Glycerol monostearate 40-55,
hydroxypropyl cellulose,
hypromellose,
iron oxide (reddish-brown, yellow) (E 172),
magnesium stearate,
methacrylic acid ethyl acrylate co-polymer (1:1) dispersion 30 per cent,
cellulose microcrystalline,
synthetic paraffin,
macrogols,
polysorbate 80,
crospovidone,
sodium stearyl fumarate,
sugar spheres (sucrose and maize starch),
talc,
titanium dioxide (E 171),



triethyl citrate.

6.2. Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3. Срок на годност

3 години

6.4. Специални предпазни мерки при съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка (блистер). Да се съхранява под 30°C.

6.5. Естество и съдържание на контейнера

Блистер от алуминиево фолио.

20 mg, 40 mg: блистерни опаковки със 7, 14 или 28 таблетки.

6.6. Указания за употреба/работа с препарата

1. Поставете таблетката в подходяща спринцовка и напълнете спринцовката с приблизително 25 ml вода и приблизително 5 ml въздух. Това е необходимо, за да се предотврати запушването на сондата от топчета от таблетката.
2. Незабавно разклатете спринцовката за около 2 минути, за да разтворите таблетката.
3. Задръжте спринцовката изправена със заострения край нагоре и проверете дали не е запушена.
4. Прикрепете спринцовката към сондата като продължете да я държите в същото положение.
5. Разклатете спринцовката и я насочете с върха надолу. Инжектирайте 5-10 ml веднага в сондата. Извадете спринцовката след инжектирането и я разклатете (спринцовката трябва да се държи със заострения край нагоре, за да не се запуши).
6. Обърнете спринцовката със заострения край сочещ надолу и веднага инжектирайте още 5-10 ml в сондата. Повторете тази процедура докато спринцовката се изпразни.



7. Ако има нужда да се отмие вещество, което е останало в спринцовката, напълнете спринцовката с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете пета стъпка. За някои сонди са необходими 50 ml вода.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Sweden

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО УПОТРЕБА

Nexium 20 mg стомашно устойчиви таблетки 20020294

Nexium 40 mg стомашно устойчиви таблетки 20020295

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

3 февруари 2002 г.

10. ДАТА НА (ЧАСТИЧНА) АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА

2004-06-17

