# КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

# 1.ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Хелидес 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

Helides 20 mg gastro-resistant capsules, hard

Хелидес 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди

Helides 40 mg gastro-resistant capsules, hard

# 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 20 mg езомепразол (esomeprazole) като магнезиев дихидрат (as magnesium dihydrate).

Помощни вещества с известно действие: всяка капсула съдържа 8,05 mg захароза, 1,85 микрограма метилпарахидроксибензоат (Е218) и 0,56 микрограма пропилпарахидроксибензоат (Е216).

Всяка капсула съдържа 40 mg езомепразол (esomeprazole) като магнезиев дихидрат (as magnesium dihydrate.

Помощни вещества с известно действие: всяка капсула съдържа 16,09 mg захароза, 3,65 микрограма метилпарахидроксибензоат (Е218) и 1,1 микрограма пропилпарахидроксибензоат (Е216).

За пълният списък на помощните вещества вж. точка 6.1.

# 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, твърда

Капсула с непрозрачно жълто капаче и непрозрачно бяло тяло с отпечатан в черно надпис „20 mg” върху капачето и тялото. Капсулата съдържа почти бели до сивкави сферични микрогранули.

Капсула с непрозрачно жълто капаче и непрозрачно жълто тяло с отпечатан в черно надпис „40 mg” върху капачето и тялото. Капсулата съдържа почти бели до сивкави сферични микрогранули.

# 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

## 4.1. Терапевтични показания

Хелидес капсули са показани за лечение на:

Възрастни

**Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):**

* лечение на ерозивен рефлукс-езофагит;
* продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив:
* лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).

**В комбинация с подходяща антибактериална терапевтична схема за ераднкацияна *Helicobacter pylori* за:**

* заздравяване на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori;*
* предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язви, свързани с *Helicobacter pylori.*

**Пациенти, нуждаещи се от продължителна терапия с нестероидни противовъзпалителни средства (НСПВС):**

Заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВС.

Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинена от лечение с НСПВС при рискови пациенти.

**Продължително лечение след приложение на инфузионен разтвор за превенция на повторно кървене при пептична язва.**

**Лечение на синдром на Zollinger Ellison.**

Юноши на 12 и повече години

**Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):**

* лечение на ерозивен рефлукс-езофагит;

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

**В комбинация с антибиотици при лечение на дуоденална язва причинена от *Helicobacter pylori***

## 4.2. Дозировка и начин на приложение

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

При пациенти, които имат трудности при преглъщането, капсулите могат да се отварят и съдържанието им да се разтваря в половин чаша дегазирана вода. Не трябва да се използват други течности, тъй като стомашно-устойчивото покритие може да се разтвори. Разбъркайте и изпийте течността с гранулите веднага или в рамките на 30 минути. Изплакнете чашата с половин чаша вода и изпийте. Гранулите не трябва да бъдат дъвкани или мачкани.

При пациенти, които не могат да преглъщат, съдържанието на капсулите може да се разтваря в негазирана вода и разтворът да се приложи през стомашна сонда. Важно е да се установи дали избраните спринцовка и сонда са подходящи. За подготовка и инструкция за приложение вж. точка 6.6.

Възрастни и депа на 12 и повече години

**Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)**

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит

40 mg дневно в продължение на 4 седмици.

Препоръчва се допълнително 4-седмично лечение при пациенти, при които езофагитьт не е заздравял или симптомите персистират.

* продължително лечение на пациенти със заздравял езофагит за предотвратяване на рецидив 20 mg дневно.
* симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

20 mg дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след 4 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 възрастни пациенти може да бъде се използва режим на приемане на лекарствения продукт при нужда - 20 mg веднъж дневно. При пациенти, лекувани с НСПВС и е налице риск от развитие на стомашна и дуоденална язва, не се препоръчва режим на приемане на лекарствения продукт при нужда за последващ контрол на симптоматиката.

Възрастни

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

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

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

**Пациенти, нуящаещи се от продължителна терапия с НСПВС**

Заздравяване на стомашна язва, свързана с НСПВС:

Обичайната доза е 20 mg веднъж дневно в продължение на 4- 8 седмици.

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

**Продължително лечение след интравенозна профилактика на повторно кървене при пептични язви.**

40 mg веднъж дневно за 4 седмици след проведена профилактика на пептични язви интравенозно.

**Лечение на синдрома на Zollinger Ellison**

Препоръчваната първоначална доза е Хелидес 40 mg два пъти дневно.Дозата се определя според индивидуалните нужди, като продължителността на лечение се определя от клиничните показатели. Въз основа на наличните клинични данни, по-голямата част от пациентите могат да бъдат контролирани при дози от 80 до 160 mg езомепразол дневно. При дозировка над 80 mg дневно, дозата трябва да се раздели в два приема на ден.

Юноши на 12 и повече години

**Лечение на дуоденална язва, причинена от Helicobacter pylori**

При избора на подходяща комбинирана терапия, трябва да бъдат взети в предвид официалните национални, регионални и локални упътвания относно бактериалната устойчивост.

продължителността на лечението (най-често 7 дни, но понякога до 14 дни), и подходящото използване на антибактериални агенти. Лечението трябва да бъде наблюдавано от специалист.

Препоръчителната дозировка е:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Тегло | Дозировка | Тегло |
| 30-40 kg | Комбинация от два антибиотика: Хелидес 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7.5 mg/kg телесно тегло се приемат заедно два пъти дневно за една седмица. | 30-40 kg |
| >40 kg | Комбинация с два антибиотика: Хелидес 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg се приемат заедно два пъти дневно за една седмица. | >40 kg |

Деца под 12 години

Хелидес не трябва да се прилага при деца под 12 годишна възраст, тъй като няма налични данни.

Увредена бъбречна функция

Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничения опит при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива пациенти трябва да се лекуват внимателно (вж. точка 5.2).

Увредена чернод робна функция

Не е необходимо адаптиране 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 Хелидес (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Не се изисква коригиране на дозата при пациенти в напреднала възраст.

## 4.3. Противопоказания

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

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

## 4.4. Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При наличието на каквито и да е обезпокоителни симптоми, напр. значима загуба на тегло, повтарящо се повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена, и в случаите, когато се подозира или е диагностицирана стомашна язва, трябва да се изключи наличието на злокачествено заболяване, тъй като лечението с езомепразол може да завоалира симптомите и да забави диагнозата.

Пациенти на продължително лечение (особено тези, лекувани повече от една година ) трябва да са под редовно наблюдение.

Инхибитори на протонната помпа, особено ако се приемат във високи дози и продължителен период (повече от една година), могат умерено да увеличат риска от фрактури на тазобедрената става, китката и гръбначния стълб, предимно при пациенти в напреднала възраст или при които има наличие на други известни рискови фактори. Наблюдателни изпитвания предполагат, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат общия риск от фрактури с 10-40 %. Част от увеличаването може да се дължи на други рискови фактори. Пациенти с риск от остеопороза трябва да получават грижи в съответствие с настоящите клинични препоръки и трябва да имат адекватен прием на витамин Д и калций.

Пациенти, които са на режим на лечение при нужда, трябва да бъдат инструктирани 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 имат предвид възможността за взаимодействия с други лекарства, дължащи се на флуктуирането на плазмените концентрации на езомепразола. Вж. точка 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 потенциален инхибитор на CYP3А4 и това трябва да се има предвид, както и противопоказанията и взаимодействията на кларитромицина, когато тройната терапия се прилага при пациенти, приемащи едновременно други лекарства, метаболизиращи се от CYP3A4 като цизаприд.

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до незначително повишен риск от гастроинтестинални инфекции като Salmonella и Campylobacter (вж. точка 5.1).

Не се препоръчва едновременната употреба на езомепразол с атазанавир (вж. точка 4.5).

Ако комбинацията на атазанавир с инхибитор на протонната помпа не може да се избегне, се препоръчва внимателно клинично мониториране при комбинация с повишена доза атазанавир до 400 mg и 100 mg ритонавир; езомепразолът не трябва да надвишава 20 mg.

Езомепразол е CYP2C19 инхибитор. Когато се започва или спира лечение с езомепразол, трябва да се вземе предвид потенциални взаимодействия с лекарства, метаболизирани от CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вж. точка 4.5). Клиничната значимост на това взаимодействие не е сигурно. Като предпазна мярка, едновременната употреба на езомепразол и клопидогрел трябва да се избягва.

*Хипомагнезиемия*

Съобщавана е тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с ИПП като езомепразол в продължение на три месеца, а в повечето случаи в продължение на година. Могат да се наблюдават сериозни прояви на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност, вентрикуларна аритмия, но те могат да започнат незабелязано и да бъдат пропуснати. При повечето засегнати пациенти хипомагнезиемията се подобрява след заместване с магнезий и преустановяване приема на ИПП.

За пациенти, които се очаква да бъдат на продължително лечение или които приемат ИПП с дигоксин или други лекарства, които могат да причинят хипомагнезиемия (напр диуретици), медицинските специалисти трябва да обмислят измерване нивата на магнезий преди да се започне лечение с ИПП и периодично по време на лечението.

*Влияние върху лабораторните изследвания*

Повишеното ниво на хромогранин A (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с Езомепразол 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.

Езомепразол, както всички лекарства, блокиращи киселинната секреция, може да намали абсорбцията на витамин В12 (цианокобаламин), поради хипо- или ахлорхидрия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени депа или рискови фактори за намалена абсорбция на витамин В12 при дълготрайна терапия.

*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 Хелидес. SCLE, настъпил след предходно лечение с инхибитор на протонната помпа, може да увеличи риска от SCLE при употреба на други инхибитори на протонната помпа.

*Захароза*

Този лекарствен продукт съдържа захароза. Пациентите с редки наследствени заболявания като фруктозна непоносимост, глюкозо-галактозна малабсорбция или сукраза-изомалтазна недостатъчност не трябва да приемат това лекарство.

*Парахидроксибензоати*

Този продукт съдържа парахидроксибензоати, които могат да причинят алергични реакции (вероятно от забавен тип).

## 4.5. Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Проучванията за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

Ефекти на езомепразола върху фармакокинетиката на други лекарства

*Лекарствени продукти с pH зависима абсорбция*

Намалената интрагастрална киселинност по време на лечение с езомепразол може да увеличи или намали абсорбцията на лекарства, ако механизмът на абсорбция се повлиява от стомашната киселинност. Както и при употребата на други инхибитори на киселинната секреция или антиациди, абсорбцията на кетоконазол и итраконазол може да бъде намалена при лечение с езомепразол. Едновременно лечение с омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави индивиди увеличава бионаличността на дигоксин с 10 % (до 30% при два от десет пациента). Рядко е докладвана дигоксинова токсичност. Въпреки това, трябва да се внимава при прием на езомепразол във високи дози от пациенти в старческа възраст. Терапевтичния лекарствен мониторинг на дигоксин трябва да се засили.

Докладвано е, че омепразолът взаимодейства с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмите на тези докладвани взаимодействия не винаги са известни. Повишеното pH на стомаха при лечение с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са чрез потискане на CYP 2С19. Наблюдавано е понижение на серумните нива на атазанавир и нелфинавир, приемани заедно с омепразол, поради което не се препоръчва едновременната им употреба. Едновременното приложение на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg при здрави доброволци е понижило значително експозицията на атазанавир (приблизително 75 % понижена AUC, Сmах и Сmin). Увеличението на дозировката на атазанавир до 400 mg не е компенсирало влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg qd) и атазанавир 400 mg/ ритонавир 100 mg при здрави доброволци е намалявало приблизително 30% експозицията на атазанавир в сравнение с експозицията при атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg qd без омепразол 20 mg qd. Едновременното приложение на омепразол (40 mg qd) редуцира средните стойности на AUC, Cmax and Cmin на нелфинавир с 36-39 %, а средните стойности на AUC, Cmax and Сmin за фармакологично активния метаболит М8 са намалени с 75-92%. За саквинавир (едновременно приложен с ритонавир) са докладвани повишени серумни нива (80-100%) при съпътстващо лечение с омепразол (40 mg qd). Лечение с омепразол 20 mg qd не е повлиявало експозицията на дарунавир (съпътстван от ритонавир) и на ампренавир (съпътстван от ритонавир). Лечение с езомепразол 20 mg qd не е оказвало ефект върху експозицията на ампренавир (с и без едновременно приложен ритонавир). Лечение с омепразол 40 mg qd не е оказвало ефект върху експозицията на лопинавир (едновременно приложен с ритонавир). Въз основа на подобните 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 противопоказно.

*Лекарствени продукти, метаболизирани от CYP2C19*

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 могат 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 % процента намаление на клирънса на диазепам, който е субстрат на CYP2C19. 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. Омепразол (40 mg веднъж дневно) повишава Сmах и AUCt на вориконазола (CYP2C19 субстрат) съответно с 15% и 41%.

Едно клинично проучване е показало, че времето за коагулация при пациенти, приемащи едновременно 40 mg езомепразол и варфарин, не превишава допустимите стойности. Въпреки това, след разрешаването за употреба са наблюдавани изолирани случаи с клинична значимост на повишено ниво на INR. Препоръчва се мониториране на пациентите, които започват или прекратяват едновременен прием на езомепразол по време на лечение с варфарин или други кумаринови производни.

Омепразол, както и изомепразол са инхибиратори на CYP2C19. Омепразол, прилаган в едно кръстосано проучване в дози от 40 mg при здрави доброволци, увеличава Сmах и AUC на цилостазол съответно с 18% и 26%, а един от неговите активни метаболити съответно с 29% и 69%.

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 елиминационния полуживот (t½), но не е било наблюдавано значимо увеличаване на максималните плазмени нива на цизаприда. Леко удълженият QT интервал, наблюдаван след самостоятелно приложение на цизаприд, не се е увеличил допълнително, когато цизаприд е бил даден в комбинация с езомепразол (вж. точка 4.4).

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

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

Резултати от проучвания при здрави доброволци са доказали фармакокинетични/ фармакодинамични взаимодействия между, клопидогрел (300 mg зареждаща доза последвана от 75 mg/дневно) и с омепразол (40 mg прилагани перорално веднъж дневно) изразени в понижена експозиция на активния метаболит на клопидогрела с около 40 % и понижено максимално инхибиране на тромбоцигната агрегация (индуцирана от АДФ) с около 14 %.

При едновременно приложение на клопидогрел с фиксирана дозова комбинация езомепразол 20 mg + ацетилсалицилова киселина 81 mg при здрави доброволци се наблюдава понижена експозиция с около 40 % на активния метаболит на клопидогрел, в сравнение с прилагането на клопидогрел като монотерапия. Максималното инхибиране на тромбоцигната агрегация (индуцирана от АДФ), при тези индивиди обаче е същата, както при приложението на клопидогрел самостоятелно, така и при комбинираната лекарствена терапия клопидогрел+(езомепразол и ацетилсалицилова киселина)..

Противоречиви данни за клиничното повлияване върху фармакокинетичното/ фармакодинамичното взаимодействие на езомепразол по отношение на големи сърдечно­съдови събития, които са докладвани при наблюдателни и клинични проучавания. Като предпазна мярка, едновременното приложение с клопидогрел трябва да се избягва.

*Неизвестен механизъм*

Съобщава се за повишени серумни нива на такролимус при едновременно приложение с езомепразол. Трябва да се извърша засилено проследяване на концентрацията на такролимус, както и на бъбречните функции (креатининов клирънс) и при нужда да се коригира дозата на такролимус.

Съобщава се за повишени нива на метотрексат при някои пациенти, когато е приеман заедно с инхибитори на протонната помпа. При приложение на високи дози метотрексат, може да се обмисли временно прекъсване на езомепразола.

Ефекти на други лекарства върху фармакокинетиката на езомепразол

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното приложение на езомепразол и инхибитора на CYP3A4, кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е довело до удвояване на експозицията на (AUC) на езомепразола. Едновременното приложение на

езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти. Инхибиторът на CYP2C19 и CYP3A4 вориконазол повишава AUCt на омепразола с 280%. Коригиране на дозата на езомепразол не се налага редовно при тези два случая. Въпреки това, коригиране на дозата следва да се обмисля при пациенти с тежка чернодробна недостатъчност и ако е се налага продължително лечение.

Лекарства, известни като индуктори на CYP2C19 и/или CYP3A4 (като рифамшшин и жълт кантарион) могат да доведат до намалени серумни нива на езомепразол, чрез повишаване на неговия метаболизъм.

## 4.6. Фертилитет, бременност и кърмене

### **Бременност**

Няма достатъчно клинични данни за езомепразол, прилаган по време на бременност. Епидемиологични изследвания с рацемичната смес, омепразол, прй 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 вредни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Предписването на езомепразол на бременни жени трябва да е предпазливо.

### **Кърмене**

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при хора. Не са провеждани проучвания при кърмачки. Не е налична достатъчно информация за ефектите на езомепразол при новородени/кърмачета. Поради това Хелидес не трябва да се използва по време на кърмене.

### **Фертилитет**

Проучвания при животни с рацемичната смес омепразол, прилаган перорално, не показват ефекти по отношение на фертилитет.

## 4.7. Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Езомепразол има незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Рапортувани са нежелани лекарствени реакции като световъртеж (нечеста) или замъглено зрение (рядка) (вж. точка 4.8). Ако пациентите се повлияват, не трябва да шофират или да работят с машини.

## 4.8. Нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол и пост-маркетингова употреба. Пито една от тях не е била свързана с дозата. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на: (много чести ≥1/10, чести от ≥1/100 до <1/10; нечести: от ≥1/1 000 до <1/100; редки: от ≥1/10 000 до <1/1 000; много редки: <1/10 000, с неизвестна честота: не могат да бъдат определени от наличните данни).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Нарушения на кръвта и лимфната система | Редки | Левкопения, тромбоцитопения |
| Много редки | Агранулоцитоза, панцитопения |
| Нарушения на имунната система | Редки | Реакции на свръхчувствителност като треска, ангиоедема и анафилактична реакция/ шок |
| Нарушения на метаболизма и храненето | Нечести | Периферна едема |
| Редки | Хипонатриемия |
| С неизвестна честота | Хипомагнезиемия (Вижте т. 4.4); тежката хипомагнезиемия може да се свърже с хипокалциемия;  Хипомагнезиемия може също така да доведе до хипокалемия |
| Психични нарушения | Нечести | Безсъние |
| Редки | Раздразнение, обърканост, депресия |
| Много редки | Агресия, халюцинации |
| Нарушения на нервната система | Чести | Главоболие |
| Нечести | Световъртеж, парестезия, сомнолентност |
| Редки | Нарушения на вкуса |
| Нарушения на окото | Редки | Замъглено зрение |
| Нарушения на ухото и лабиринта | Нечести | Вертиго |
| Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения | Редки | Бронхоспазъм |
| Нарушения на гастроинтестиналния тракт | Чести | Коремна болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/ повръщане, полипи на дъното (фундуса) на стомаха (доброкачествени) |
| Нечести | Сухота в устата |
| Редки | Стоматит, гастроинтестинална кандидоза |
| Неизвестна честота | Микроскопичен колит |
| Хепатобилиарни нарушения | Нечести | Повишени чернодробни ензими |
| Редки | Хепатит с или без жълтеница |
| Много редки | Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия 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 Stevens- Johnson, токсична епидермална некролиза (ТЕН) |
| С неизвестна честота | Субакуген кожен лупус еритематодес (вж. точка 4.4) |
| Нарушения на мускулно- скелетната система и съединителната тъкан | Нечести | фрактури на тазобедрената става, китката и гръбначния стълб (Вижте т. 4.4) |
| Редки | Артралгия, миалгия |
| Много редки | Мускулна слабост |
| Нарушения на бъбреците и пикочната система | Много редки | Интерстициален нефрит; при някои пациенти е докладвано за бъбречна недостатъчност |
| Нарушения на възпроизводителната система и гърдата | Много редки | Гинекомастия |
| Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение | Редки | Отпадналост, повишено потоотделяне |

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани 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](http://www.bda.bg)

## 4.9. Предозиране

До днес няма опит с преднамерено отравяне. Симптомите, описани във връзка с 280 mg са гатроинтестинални и симптоми на слабост. Единични дози от 80 mg езомепразол не са довели до някакво събитие. Не е известен специфичен антидот. Езомепразолът 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

**Фармакотерапевтнчна група:** инхибитор на протонната помпа

АТС код: А02В С05

Езомепразол е S-изомер на омепразол 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 омепразол имат подобно фармакодинамично действие.

Място и механизъм на действие

Езомепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма в силно киселата среда на секреторните каналчета на париеталните клетки, където инхибира ензима Н+К+-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 5 дни средната максимална киселинна продукция след стимулиране с пентагастрин е намаляла с 90 % при измерване 6-7 часа след приема в ден пети.

След 5 дни орално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол стомашното pH 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 pH 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 AUC като референтен показател на плазмената концентрати.

Терапевтични ефекти на инхибирането на киселинността

Излекуване на рефлукс-езофагит с езомепразол 40 mg се наблюдава приблизително при 78% от пациентите след 4 седмици и при 93% след 8 седмици.

Едноседмично лечение с езомепразол 20 mg два пъта дневно и подходящи антибиотици води до успешна ерадикация на *Н. 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 лекуване на язва и отстраняване на симптомите при неусложнени дуоденални язви.

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва (Forrest Ia, Ib, IIa или IIb съответно 9% 43%, 38% и 10%), са били рандомизирани да получат езомепразол инфузионен разтвор (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза, пациентите получавали или 80 mg езомепразол като интравенозна инфузия за 30 минути с последваща непрекъсната инфузия от 8 mg/h, или плацебо за 72 часа. След началния период от 72 часа, всички пациенти получавали в продължение на 27 дни 40 mg перорален езомепразол за подтискане на киселинната секреция. Процентът на поява на повторно кървене след по-малко от 3 дни, бил 5,9% в групата на езомепразол в сравнение с 10,3% в плацебо-групата. На 30-я ден след приключване на лечението, процентът на поява на повторно кървене в групата на езомепразол спрямо групата на плацебо бил съответно 7,7% спрямо 13,6%.

Други ефекти, свързани с инхибирането на киселинната секреция

При някои пациенти при продължително лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ECL-клетки, вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрина. Счита се, че тези находки нямат клинична значимост.

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

Намаляването на стомашната киселинност, дължаща се на всякакви средства, включително и инхибитори на протонната помпа, повишава съдържанието на бактерии, нормално присъстващи в гастроинтестиналния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишаване на риска от гастроинтестинални инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter.,* а при хоспитализирани пациенти са възможни също и такива причинени от *Clostridium difficile.*

По време на лечение с антиселекторни лекарствени продукти гастрина в серума се повишава в отговор на понижената стомашна 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.

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

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

**Педиатрична популация**

В проучване при педиатрични пациенти с ГЕРБ (на възраст <1 до 17 години) - приемащи дългосрочна терапия с инхибитор на протонната помпа, 61% от децата са развили лека степен ECL-клетъчна хиперплазия с неизвестна клинична значимост и без развитие на атрофичен гастрит или карциноидни тумори.

## 5.2. Фармакокинетични свойства

### Абсорбция и разпределение

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 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 l/kg. Езомепразолът се свързва с плазмените протеини в 97%.

Едновременното приемане с храна може да забави и намали абсорбцията на езомепразола, въпреки че това не повлиява ефекта на езомепразол върху стомашната киселинност.

### Биотрансформация и елиминиране

Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цигохром Р450 (CYP). Основната част от метаболизма на езомепразол 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, основен 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 часа след многократно прилагане веднъж дневно. Фармакокинетиката на езомепразол е изследвана при дози до 40 mg два пъти дневно. Площта под кривата концентрация-време се увеличава при многократно прилагане на езомепразола. Това увеличение зависи от дозата и води до повече от пропорционално на дозата увеличение на 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 съединение се открива в урината.

Специални групи пациенти

Приблизително при 2,9± 1,5% от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболизатори. При тези лица метаболизмът на езомепразол 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 старческа 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 езомепразол.

Нарушена органна функция

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 езомепразол. Поради това при пациенти с тежка дисфункция не трябва да се превишава максималната доза от 20 mg. Езомепразол или главните му метаболити не показват тенденция за акумулиране при приемане веднъж дневно.

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

Педиатрична популация

Юноши на възраст между 12-18 години:

След многократен прием на 20 mg и 40 mg езомепразол, общата експозиция (AUC) и времето за достигане на максимална плазмена концентрация (tmax) при юноши между 12 и 18 годишна възраст са съизмерими със стойностите наблюдавани при възрастни пациенти и при двете дозировки на езомепразол.

## 5.3. Предклинични данни за безопасност

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

# 7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.

U Kabelovny 130, Dolni Mecholupy

102 37 Prague 10

Чешка република

# 8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Хелидес 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди: 20110045

Хелидес 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди: 20110046

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

18.01.2011

# 10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

**6.4.2017**