

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Acilesol  
Ацилесол

### 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Acilesol 20 mg gastro-resistant tablets  
Ацилесол 20 mg стомашно-устойчиви таблетки

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ПО ЛЕКАРСТВОВАТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Рег. Бр. №	20100706
Регистрация №	11-11166 / 05.11.2010
Съдържа №	1

### 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Ацилесол 20 mg стомашно-устойчива таблетка съдържа 20 mg рабепразол натрий (*rabeprazole sodium*) еквивалентен на 18,85 mg рабепразол.

За пълния списък на помощните вещества вижте т.б.1.

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчиви таблетки

20 mg: жълти, филмирани, елипсовидни, двойноизпъкнали таблетки

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични показания

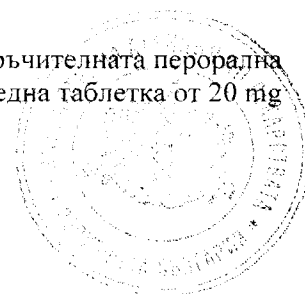
Ацилесол таблетки са показани за лечение на:

- Активна дуоденална язва
- Активна доброкачествена стомашна язва
- Симптоматична ерозивна или улцерозна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ).
- Дългосрочно поддържащо лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
- Синдром на Zollinger-Ellison
- В комбинация с подходящ антибактериален терапевтичен режим за ерадикация на *Helicobacter pylori* при пациенти с пептична язвена болест. Вижте точка 4.2

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

##### **Възрастни/Пациенти в старческа възраст**

Активна дуоденална язва и активна доброкачествена стомашна язва: препоръчителната перорална доза за активна дуоденална язва и активна доброкачествена стомашна язва е една таблетка от 20 mg веднъж дневно сутрин.



При повечето пациенти с активна дуоденална язва се постига излекуване в рамките на четири седмици. При малък брой пациенти може да се наложи още четири седмици допълнително лечение, за да се постигне излекуване. При повечето пациенти с активна доброкачествена стомашна язва се постига излекуване до шест седмици. При малък брой пациенти може да се наложи още шест седмици допълнително лечение, за да се постигне излекуване.

*Ерозивна или улцерозна гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ):* Препоръчителната перорална доза за това състояние е една таблетка от 20 mg веднъж дневно в продължение на четири до осем седмици.

*Дългосрочно лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (поддържащо лечение на ГЕРБ):* При дългосрочното лечение, може да бъде дадена поддържаща доза Ацилесол 20 mg веднъж дневно.

*Синдром на Zollinger-Ellison:* Препоръчителната начална доза при възрастни е 60 mg веднъж дневно. Дозата може да се увеличи до 120 mg дневно според индивидуалните нужди на пациента. Може да се даде еднократна дневна доза до 100 mg дневно. Доза от 120 mg предполага разделяне на отделни дози, по 60 mg два пъти дневно. Лечението трябва да продължи в зависимост от клиничния отговор.

*Ерадикация на H. pylori:* Пациенти с *H. pylori* инфекция трябва да се подложат на ерадикационно лечение. Препоръчва се следната 7-дневна схема:

Ацилесол 20 mg два пъти дневно + кларитромицин 500 mg два пъти дневно и амоксицилин 1 g два пъти дневно.

При индикации, изискващи еднодневно лечение, Ацилесол таблетки трябва да се вземат сутрин преди хранене; въпреки че е доказано, че нито времето през деня, нито приемът на храна повлияват активността на рабепразол натрий, този режим ще улесни съдействието на болния при лечението.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че Ацилесол таблетки не трябва да се дъвчат или раздробяват, а трябва да се поглъщат цели.

Бъбречно и чернодробно увреждане: Не е необходима корекция на дозата при пациенти с бъбречно или чернодробно увреждане.

Вижте точка 4.4 за приложение на Ацилесол при лечение на пациенти с тежко чернодробно увреждане.

## **Деца**

Ацилесол не се препоръчва за употреба при деца поради отсъствие на данни за безопасност и ефикасност.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.
- Бременност.
- Кърмене.

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

Симптоматичният отговор спрямо лечението с рабепразол натрий не изключва наличието на злокачествен процес в стомаха или хранопровода, поради което възможността за наличие на злокачествено заболяване трябва да се изключи преди започване на лечение с Ацилесол.

Пациенти на дългосрочно лечение (особено тези, които се лекуват повече от година) трябва да бъдат под редовно наблюдение.

Не може да бъде изключен риск от реакции на кръстосана свръхчувствителност с други инхибитори на протонната помпа или субституирани бензимидазоли.

Пациентите трябва да бъдат предупреждавани, че Ацилесол таблетки не трябва да се дъвчат или разчупват, а трябва да се поглъщат цели.

Ацилесол не се препоръчва за употреба при деца поради отсъствие на данни за безопасност и ефикасност.

Има съобщения от пост-маркетингов опит за дискразии на кръвта (тромбоцитопения и неутропения). В повечето случаи, при които не може да бъде установена алтернативна етиология, симптомите са били неусложнени и преминават след прекратяване приема на рабепразол.

В клинични проучвания са наблюдавани чернодробни ензимни аномалии, както също са съобщавани и след издаване на разрешението за употреба. В повечето случаи, при които не може да бъде установена алтернативна етиология, симптомите са били неусложнени и преминават след прекратяване приема на рабепразол.

Не са установени доказателства за значими проблеми, свързани с безопасността на лекарството при изследване на пациенти със слабо до умерено чернодробно увреждане в сравнение с контролната група пациенти, подбрани по възраст и пол. Въпреки това, тъй като няма клинични данни за употребата на рабепразол при лечение на пациенти с тежка чернодробна дисфункция, се препоръчва лекарят да прояви внимание при предписване на лекарството, когато се започва лечение с Ацилесол за първи път при такива пациенти.

Не се препоръчва едновременната употреба на атазанавир с рабепразол (вижте точка 4.5).

Намалената стомашна киселинност поради някои средства, включително инхибитори на протонната помпа, повишава броя на стомашните бактерии, нормално присъстващи в стомашно-чревния тракт. Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишаване риска от стомашно-чревни инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter*.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарства и други форми на взаимодействие**

Рабепразол осъществява пълно и дълготрайно инхибиране на стомашната киселинна секреция. Може да се появи взаимодействие със съединения, чиято абсорбция зависи от рН. Едновременното прилагане на рабепразол натрий с кетоконазол или итраконазол може значително да понижи плазмените нива на противогъбичното средство. Поради това, отделни пациенти може да се нуждаят от наблюдение, за да се определи дали е необходима корекция на дозата, ако едновременно с рабепразол те приемат кетоконазол или итраконазол.

По време на клинични проучвания, при които са използвани антиациди едновременно с приложение на рабепразол, както и в специфично изследване за лекарствено взаимодействие, не са наблюдавани взаимодействия с течни антиацидни средства.

Едновременното приложение на 300 mg атазанавир /10 mg ритонавир с омепразол (40 mg веднъж дневно) или 400 mg атазанавир с лансопразол (60 mg веднъж дневно) при здрави доброволци е довело до съществено намаляване на експозицията на атазанавир.

Абсорбцията на атазанавир зависи от рН. Въпреки, че не са проучени, подобни резултати се очакват с други инхибитори на протонната помпа. Затова ИПП, включително рабепразол, не трябва да се прилагат едновременно с атазанавир (вижте точка 4.4).

#### **4.6 Бременност и кърмене**

### *Бременност*

Няма данни за безопасността на рабепразол при бременни жени. Проучвания върху репродукцията, извършени при плъхове и зайци, не са разкрили доказателства за отслабване на фертилитета или увреждане на фетуса, дължащо се на рабепразол натрий, въпреки че настъпва слабо фето-плацентарно преминаване при плъхове. Ацилесол е противопоказан по време на бременност.

### *Кърмене*

Не е известно дали рабепразол натрий се отделя с майчината кърма. Не са провеждани изследвания при кърмещи жени. Рабепразол натрий се екскретира обаче в кърмата на плъхове. Поради това, Ацилесол не трябва да се използва по време на кърмене.

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

Въз основа на фармакодинамичните свойства и профила на нежеланите лекарствени реакции, малко вероятно е Ацилесол да въздейства върху способността за шофиране или работа с машини. В случай, че се намали вниманието поради сънливост, препоръчва се да се избягва шофиране и работа със сложни машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

Най-често съобщаваните нежелани лекарствени реакции по време на контролирани клинични изпитвания с рабепразол са главоболие, диария, болки в корема, астения, подуване на корема, обрив и сухота в устата. Повечето проявили се по време на клиничните проучвания нежелани лекарствени реакции са леки до умерени по тежест и преходни по вид.

Следните нежелани реакции са съобщени от клиничните проучвания и пост-маркетинговия опит.

Честотите са определени като: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), неизвестни (не могат да се определят от наличните данни)

Органна система Клас	Чести	Нечести	Редки	Много редки	Неизвестни
Инфекции и инфестации	Инфекция				
Нарушения на кръвта и лимфната система			Неутропения Левкопения Тромбоцитопения Левкоцитоза		
Нарушения на имунната система			Свръхчувствителност <sup>1,2</sup>		
Нарушения на метаболизма и храненето			Анорексия		Хипонатремия
Психични разстройства	Безсъние	Нервност	Депресия		Объркване
Нарушения на нервната	Главоболие, замайване	Сънливост			

<b>система</b>					
<b>Нарушения на очите</b>			Зрителни нарушения		
<b>Съдови нарушения</b>					Периферен оток
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	Кашлица фарингит Ринит	Бронхит Синузит			
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	Диария Повръщане Гадене Болки в корема Запек Метеоризъм	Диспепсия Сухота в устата Оригване	Гастрит Стоматит Вкусови смущения		
<b>Хепатобилиарни смущения</b>			Хепатит Жълтеница Чернодробна енцефалопатия <sup>3</sup>		
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>		Обрив Зачервяване <sup>2</sup>	Сърбеж Изпотяване Булозни реакции <sup>2</sup>	Еритема мултиформе, токсична епидермална некролиза (TEN), Синдром на Стивънс-Джонсън (SJS)	
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система</b>	Неспецифична болка Болка в гърба	Миалгия Изтръпване на крака Артралгия			
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		Инфекция на пикочната система	Интерстициален нефрит		
<b>Нарушения на репродуктивната система и гърдите</b>					Гинекомастия
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	Астения Грипоподобно заболяване	Болка в гръдния кош Простуда Пирексия			

Изследвания	Увеличени чернодробни ензими <sup>3</sup>	Увеличаване на телесното тегло	
-------------	---	--------------------------------	--

<sup>1</sup> Включително подуване на лицето, хипотензия и диспнея

<sup>2</sup> Еритема, булозни реакции и реакции на свръхчувствителност, които обикновено преминават след преустановяване на лечението.

<sup>3</sup> Редки съобщения за чернодробна енцефалопатия са получени при пациенти с цироза. При лечение на пациенти с тежка чернодробна дисфункция лекарят трябва да прояви внимание при предписване на лекарството, когато за първи път се започва лечение с Ацилесол при тези пациенти (вижте точка 4.4).

#### 4.9 Предозиране

Досега няма опит с преднамерено или случайно предозиране. Максимално установената експозиция не надвишава 60 mg два пъти дневно или 160 mg веднъж дневно. Ефектите обикновено са минимални, представителни за известния профил на нежелани събития и са обратими без необходимост от по-нататъшна медицинска намеса. Не е известен специфичен антидот. Рабепразол натрий се свързва до голяма степен с протеините и поради това не се диализира лесно. Както при всеки случай на предозиране, лечението трябва да бъде симптоматично и да се приложат общо поддържащи мерки.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Лекарство за лечение на пептична язва и гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ), инхибитор на протонната помпа. АТС код: A02B C04

*Механизъм на действие:* Рабепразол натрий принадлежи към групата на антисекреторните съединения, субституирани бензимидазоли, които не показват антихолинергични или H<sub>2</sub> хистамин антагонистични свойства, а потискат стомашната киселинна секреция чрез специфично инхибиране на ензима H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase (киселинна или протонна помпа). Този ефект е дозо-зависим и води до инхибирането както на базалната, така и на стимулираната стомашна киселинна секреция, независимо от стимула. Изследвания при животни показват, че след въвеждането му рабепразол натрий бързо изчезва от плазмата и стомашната лигавица. Като слаба основа рабепразол се абсорбира бързо след всички приложени дози и се натрупва в киселата среда на париеталните клетки. Рабепразол се превръща в активна сулфонамидна форма чрез протонизация и частично взаимодейства с цистеините на протонната помпа.

*Антисекреторна активност:* След перорално прилагане на рабепразол натрий в доза от 20 mg началото на антисекреторния ефект се появява до един час, като максималният ефект се наблюдава след два до четири часа. Инхибирането на базалната и стимулираната от храна киселинна секреция 23 часа след първата доза рабепразол натрий е съответно 69 % и 82 %, като продължителността на инхибиране трае до 48 часа. Ефектът на инхибиране на рабепразол натрий върху киселинната секреция слабо се повишава при повторно прилагане веднъж дневно, като стабилно състояние на инхибицията се достига след три дни. Когато приложението на лекарството се преустанови, секреторната активност се нормализира за 2 до 3 дни.

*Ефекти върху серумния гастрин:* По време на клинични изпитвания пациентите са били лекувани веднъж дневно с 10 или 20 mg рабепразол натрий в продължение на 43 месеца. Серумните нива на

гастрина се повишават през първите 2 до 8 седмици, което отразява инхибиторните ефекти върху киселинната секреция и остават стабилни докато продължава лечението. Стойностите на гастрина се връщат към нивата си преди лечението обикновено до 1 – 2 седмици след преустановяване на терапията.

При биопсични образци от антрум на стомах и фундуса на повече от 500 пациента, приемащи рабепразол или на сравнителна терапия в продължение до 8 седмици, не са били установени промени в хистологията на ентерохромафиноподобните (ECL) клетки, степента на гастрита, честотата на атрофичен гастрит, чревната метаплазия или разпространението на *H. pylori* инфекция. При повече от 250 пациента, проследявани в продължение на 36 месеца на непрекъснато лечение, не е наблюдавана значима промяна в първоначално представените находки.

*Други ефекти:* Досега не са били открити системни ефекти на рабепразол натрий в ЦНС, сърдечно-съдовата и дихателната системи. Рабепразол натрий, прилаган в перорални дози от 20 mg в продължение на 2 седмици, не е оказал ефект върху тироидната функция, метаболизма на въглехидратите или върху циркулиращите нива на паратироидния хормон, кортизола, естрогена, тестостерона, пролактина, холецистокинина, секретина, глюкагона, фоликулостимулиращия хормон, (FSH), лутенизиращия хормон (LH), ренина, алдостерона или соматотропния хормон.

Изследвания при здрави доброволци показват, че няма клинично значими взаимодействия между рабепразол натрий и амоксицилин. Рабепразол няма неблагоприятно влияние върху плазмените концентрации на амоксицилин или кларитромицин, когато се прилага едновременно с тях с цел ерадикация на *H. pylori* инфекция в горната част на гастро-интестиналния тракт.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

*Абсорбция:* Ацилесол е ентеро-солвентна (стомашно-устойчива) таблетна форма на рабепразол натрий. Тази лекарствена форма е необходима, тъй като рабепразол натрий е киселинно неустойчив. Поради това абсорбцията на рабепразол започва едва след като таблетката напусне стомаха. Абсорбцията е бърза, като максимални плазмени нива на рабепразол натрий се достигат приблизително 3,5 часа след доза от 20 mg. Максималните плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) на рабепразол и AUC са линейни при дозови граници от 10 mg до 40 mg. Абсолютната бионаличност при перорална доза от 20 mg (в сравнение с интравенозно приложение) е около 52 %, което се дължи до голяма степен на пре-системния метаболизъм. Освен това, бионаличността изглежда не се увеличава при повторно приложение. При здрави доброволци плазменият полуживот е приблизително един час (вариращо от 0,7 до 1,5 часа), а общият телесен клирънс се оценява на  $283 \pm 98$  ml/min. Няма клинично взаимодействие с храна. Нито храната, нито времето на прилагане през деня повлияват абсорбцията на рабепразол натрий.

*Разпределение:* Рабепразол се свързва с плазмените протеини при човека в около 97%.

*Метаболизъм и екскреция:* Рабепразол натрий, както и други представители на групата на инхибиторите на протонната помпа (PPI), се метаболизира чрез цитохром P450 (CYP450) лекарство метаболизираща чернодробна система. Изследвания "in vitro" на човешки чернодробни микросоми показват, че рабепразол натрий се метаболизира от изоензимите на CYP450 (CYP2C19 и CYP3A4). При тези изследвания, в очакваните плазмени концентрации, рабепразол нито индуцира, нито инхибира CYP3A4; и въпреки че изследванията "in vitro" не винаги предсказват състоянието "in vivo", тези заключения посочват, че не се очакват взаимодействия между рабепразол и циклоспорин. При хората тиоетер (M1) и карбоксилна киселина (M6) са основни плазмени метаболити със сулфон (M2), докато дезметил-тиоетер (M4) и конюгатът на меркаптуровата киселина (M5) са второстепенни метаболити и се откриват в по-ниски нива. Само дезметиловият метаболит (M3) има малка антисекреторна активност, но не е представен в плазмата.

При еднократна перорална доза от 20 mg рабепразол натрий, маркиран с  $^{14}C$ , с урината не е бил екскретиран непроменен лекарствен продукт. Приблизително 90 % от дозата се елиминира с урината

главно като два метаболита: конюгат на меркаптуровата киселина (M5) и карбоксилна киселина (M6), плюс два непознати метаболита. Остатъкът от дозата се открива във фекалиите.

*Пол:* Съобразно телесното тегло и ръста, няма съществени разлики във фармакокинетичните параметри в зависимост от пола след еднократен прием на 20 mg рабепразол.

*Бъбречна дисфункция:* При пациенти със стабилна и терминална бъбречна недостатъчност, изискващи поддържаща хемодиализа (креатининов клирънс  $\leq 5 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ), разпределението на рабепразол е много сходно с това при здрави доброволци. AUC и  $C_{\text{max}}$  при тези пациенти са с около 35 % по-ниски от съответните им стойности при здрави доброволци. Средното време на полуживот на рабепразол е 0,82 часа при здрави доброволци, 0,95 часа при пациенти по време на хемодиализа и 3,6 часа след диализа. Клирънсът на лекарството при пациенти с бъбречно заболяване, изискващи поддържаща хемодиализа, е приблизително два пъти по-висок отколкото при здрави доброволци.

*Чернодробна дисфункция:* След еднократен прием на 20 mg рабепразол при пациенти с хронично леко до средно чернодробно увреждане AUC се удвоява и има 2-3кратно повишаване на времето на полуживот на рабепразол в сравнение със здрави доброволци. Обаче, след прием на доза от 20 mg дневно за 7 дни AUC се повишава едва до 1,5-кратно, а  $C_{\text{max}}$  едва до 1,2-кратно. Времето на полуживот на рабепразол при пациенти с чернодробно увреждане е 12,3 часа в сравнение с 2,1 часа при здрави доброволци. Фармакодинамичният отговор (контрол на стомашното pH) и при двете групи е клинично сравним.

*Пациенти в старческа възраст:* При лица в старческа възраст елиминирането на рабепразол в известна степен е намалено. След 7-дневен прием на 20 mg рабепразол натрий, AUC приблизително се удвоява,  $C_{\text{max}}$  се увеличава с 60 %, а  $t_{1/2}$  се увеличава приблизително до 30 % в сравнение с млади здрави доброволци. Няма доказателства за акумулиране на рабепразол.

*Полиморфизъм на CYP2C19:* След ежедневен прием на доза от 20 mg рабепразол за 7 дни, бавните метаболитатори CYP2C19 имат параметри AUC и  $t_{1/2}$  приблизително 1,9 и 1,6 пъти по-високи спрямо съответните параметри при екстензивните метаболитатори, докато  $C_{\text{max}}$  се повишава едва до 40 %.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Наблюдавани са неклинични ефекти само при експозиция, достатъчно по-голяма от максималната допустима експозиция при хора, като резултатите отнесени към безопасността при хора са незначителни, отнесени към данните при животни.

Проучванията за мутагенност дават неясни резултати. Тестове за лимфом при мишки са позитивни, но "ин виво" микронуклеарни тестове, както и "ин виво" и "ин витро" ДНК тестовете са негативни. Резултатите от проучванията за канцерогенност не представляват особен риск за хора.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

**Ядро на таблетката:**

Повидон  
Хидроксипропил целулоза, ниско субституирана  
Магнезиев оксид, лек  
Манитол (E421)  
Магнезиев стеарат

**Вътрешна обвивка:**

Етилцелулоза  
Магнезиев оксид, лек



**Стомашно-устойчива обвивка:**

Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат  
Талк  
Полисорбат 80  
Натриев лаурилсулфат  
Пропиленгликол  
Железен оксид жълт (E172)  
Титанов диоксид (E171)

**6.2 Несъвместимости**

Не е приложимо.

**6.3 Срок на годност**

18 месеца

**6.4 Специални условия на съхранение**

Блистерна опаковка: Да се съхранява под 25°C. Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпазва от влага.

Опаковка за таблетки: Да се съхранява под 25°C. Опаковката да се държи плътно затворена, за да се предпазва от влага.

**6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерна опаковка (Al-OPA-PVC/Al).  
Опаковка за таблетки (HDPE) с пластмасова капачка (LDPE) и сушител.

*Видове опаковки:*

Блистерни опаковки: 7, 14, 20, 28, 30, 56, 60, 98 и 100 таблетки.  
Опаковка за таблетки: 30, 100 и 250 таблетки.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

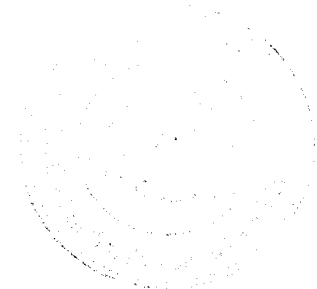
**6.6 Специални предпазни мерки при работа и изхвърляне**

Няма специални изисквания.

**7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Actavis Group PTC ehf  
Reykjavíkurvegi 76-78  
220 Hafnarfjörður  
Исландия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**



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

10. **ДАТА НА АКТУАЛИЗАЦИЯ НА ТЕКСТА**

Юни, 2010 г.

