

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

20170017  
BG/MAM/6-51875  
06.10.2020

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ОРМУС 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор  
ORMUS 40 mg powder for solution for injection / infusion

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа езомепразол (*esomeprazole*) 40 mg, еквивалентен на 42,5 mg езомепразол натрий (*esomeprazole sodium*).

Всеки флакон преди разтваряне съдържа 3,38 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за инжекционен/инфузионен разтвор.  
Бяла до почти бяла порьозна маса или прах.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор при възрастни е показан за:

- Стомашна антисекреторна терапия, когато перорално приложение не е възможно, като:
  - Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) при пациенти с езофагит и/или тежки симптоми на рефлукс;
  - Заздравяване на стомашна язва, свързана с лечение с НСПВЛ;
  - Профилактика на стомашна и дуоденална язва, причинени от лечение с НСПВЛ при рискови пациенти;
- Профилактика от повторно кървене след терапевтична ендоскопия при остро кървене от стомашна или дуоденална язва

Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор е показан при деца и подрастващи на възраст от 1 до 18 години за:

- Стомашна антисекреторна терапия, когато перорално приложение не е възможно, като:
  - Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ) при пациенти с ерозивен езофагит и/или тежки симптоми на рефлукс.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Възрастни

#### Дозировка

**Лечение за потискане на стомашната секреция, когато пероралният път не е възможен**  
Пациентите, които не могат да приемат перорално лечение, може да се лекуват парентерално с 20-40 mg веднъж дневно. Пациентите с рефлукс-езофагит трябва да се лекуват с 40 mg веднъж дневно. Болни, лекувани симптоматично за рефлуксна болест, трябва да се лекуват с 20 mg веднъж дневно.



Обичайната доза за заздравяване на стомашна язва, свързана с терапия с НСПВЛ е 20 mg веднъж дневно. При профилактика на стомашна и дуоденална язва, свързани с приложение на НСПВЛ, рисковите пациенти трябва да бъдат лекувани с 20 mg веднъж дневно.

Обикновено продължителността на интравенозната терапия е кратка, като трябва да се премине към перорално лечение, колкото е възможно по-скоро.

#### *Превенция от повторно кървене от стомашна и дуоденална язва*

След терапевтична ендоскопия поради остра кървяща стомашна или дуоденална язва, трябва да се назначат 80 mg като болус инфузия за 30 минути, последвана от непрекъснатата интравенозна инфузия от 8 mg/h в продължение на 3 дни (72 часа). Парентералното лечение трябва да бъде последвано от перорална киселинно-супресираща терапия.

#### **Метод на приложение**

За приготвяне на разтвора, вижте точка 6.6.

#### **Инжекция**

Доза от 40 mg

5 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно в продължение на най-малко 3 минути.

Доза от 20 mg

2,5 ml от приготвения разтвор (8mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно в продължение на най-малко 3 минути. Останалото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

#### **Инфузия**

Доза от 40 mg

5 ml от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути.

Доза от 20 mg

2,5 ml от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Всяко останало неизползвано количество разтвор трябва да се изхвърли.

**Болус доза от 80 mg**

10 ml (2 x 5 ml) от приготвения разтвор трябва да се приложи като непрекъснатата интравенозна инфузия в продължение на 30 минути.

**Доза от 8 mg/h**

5 ml от приготвения разтвор трябва да се приложи като непрекъснатата интравенозна инфузия в продължение на 71,5 часа (при скорост на инфузията 8 mg/h. Вижте точка 6.3 за срок на годност след разтваряне).

#### Специални популации

##### **Пациенти в старческа възраст**

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

##### **Бъбречно увреждане**



Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с увредена бъбречна функция. Поради ограничен опит с пациенти с тежка бъбречна недостатъчност, такива болни трябва да се лекуват предпазливо (виж точка 5.2).

#### **Чернодробно увреждане**

ГЕРБ: Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане. При болни с тежко чернодробно увреждане не трябва да се надхвърля максималната дневна доза от 20 mg Ормус. (вижте точка 5.2)

Кървяща язва: При пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане не се налага коригиране на дозата. При болни с тежко чернодробно увреждане, след първоначалната болус доза от 80 mg Ормус за инфузия, непрекъснатата интравенозна инфузия в доза от 4 mg/h в продължение на 71,5 часа може да бъде достатъчна. (виж точка 5.2).

#### **Педнатрична популация**

##### **Дозировка**

*Деца и подрастващи на възраст от 1 до 18 години*

*Лечение за подтискане на стомашната секреция, когато пероралният път не е възможен*  
Пациенти, които не могат да приемат перорално лечение, може да се лекуват парентерално веднъж дневно, като част от пълния период на лечение на ГЕРБ (вижте таблицата по-долу).

Обикновено продължителността на интравенозното лечение е кратка и веднага щом е възможно, трябва да се премине към перорално лечение.

#### **Препоръчителни интравенозни дози езомепразол**

<b>Възрастова група</b>	<b>Лечение на ерозивен рефлукс езофагит</b>	<b>Симптоматично лечение на ГЕРБ</b>
1-11 години	Тегло < 20 kg: 10 mg веднъж дневно Тегло ≥ 20 kg: 10 mg или 20 mg веднъж дневно	10 mg веднъж дневно
12-18 години	40 mg веднъж дневно	20 mg веднъж дневно

#### **Начин на приложение**

За приготвяне на разтвора вижте точка 6.6.

#### **Инжекции**

##### Доза от 40 mg

5 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се инжектира интравенозно в продължение на най-малко 3 минути.

##### Доза от 20 mg

2,5 ml или половината от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се приложи като интравенозна инжекция в продължение на поне 3 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

##### Доза от 10 mg

1,25 ml от приготвения разтвор (8 mg/ml) трябва да се приложи като интравенозна инжекция в продължение на поне 3 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.



## **Инфузия**

### Доза от 40 mg

Приготвеният разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

### Доза от 20 mg

Половината от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

### Доза от 10 mg

Една четвърт от приготвения разтвор трябва да се приложи като интравенозна инфузия в продължение на 10 до 30 минути. Цялото неизползвано количество трябва да се изхвърли.

## **4.3 Противопоказания**

Известна свръхчувствителност към езомепразол, други субституирани бензимидазоли или някоя друга съставка на този лекарствен продукт. Езомепразол не трябва да се прилага едновременно с нелфинавир.

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

При наличие на някакъв тревожен симптом (например значителна непреднамерена загуба на телло, рецидивиращо повръщане, дисфагия, хематемеза или мелена) и когато се подозира или е констатирана стомашна язва, трябва да се изключи злокачественост, тъй като лечението с Ормус може да облекчи симптомите и да забави диагностицирането.

### Стомашно-чревни инфекции

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до слабо повишаване на риска от стомашно-чревни инфекции като *Salmonella* и *Campylobacter* (виж точка 5.1).

### Абсорбция на Витамин В12

Както всички лекарства, подтискащи киселинната секреция, езомепразол може да понижи абсорбцията на витамин В12 (цианобаламин) поради хипо- и ахлорхидрия. Това може да се получи при пациенти с понижени запаси в тялото на витамин В12 или при които са налице рискови фактори за понижена абсорбция на витамин В12 при продължителна терапия.

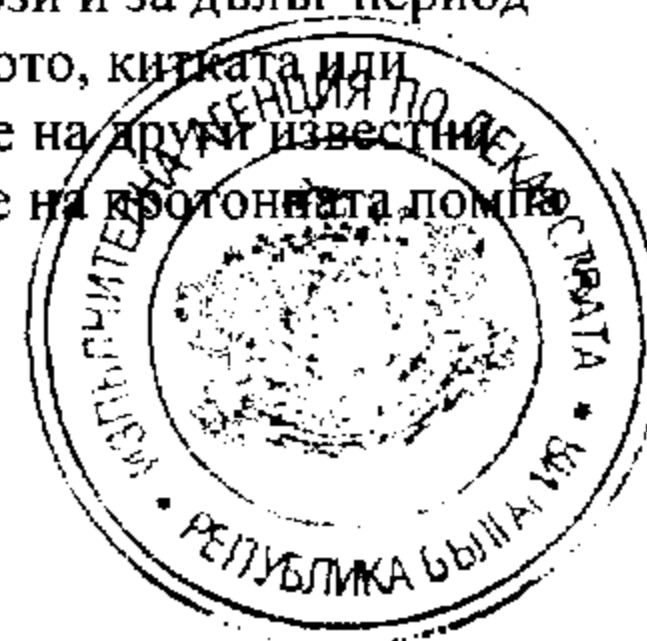
### Хипомагнезиемия

Съобщава се за тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа (ИПП) като езомепразол в продължение на поне три месеца, а в повечето случаи в продължение на година. Сериозни признаци на хипомагнезиемия като умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяване и камерна аритмия могат да се появят, но те могат да започнат скрито и да бъдат пренебрегнати. При повечето засегнати пациенти, хипомагнезиемията се подобрява след заместителна терапия с магнезий и прекратяване приема на ИПП.

При пациенти, които се очаква да бъдат на продължителна терапия или които приемат ИПП в комбинация с дигоксин или лекарства, които могат да предизвикат хипомагнезиемия (например диуретици), здравните специалисти трябва да имат предвид измерване на нивата на магнезий преди започване на терапия с ИПП и периодично по време на лечението.

### Риск от фрактури

Инхибиторите на протонната помпа, особено ако се използват във високи дози и за дълъг период от време (> 1 година), могат умерено да повишат риска от фрактури на бедрото, китката или гръбначния стълб, главно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други известни рискови фактори. Обсервационни проучвания предполагат, че инхибиторите на протонната помпа



могат да повишат общия риск от фрактура с 10-40%. В някои случаи това повишение може да се дължи на други рискови фактори. Пациентите с риск от остеопороза трябва да получават грижи съгласно настоящите клинични ръководства и трябва да имат адекватен прием на витамин D и калций.

#### Субакутен кожен лупус еритематодес

В много редки случаи приложението на инхибитори на протонната помпа се свързват с поява на субакутен кожен лупус еритематодес. Ако се появят лезии, особено при изложените на слънчева светлина кожни повърхности, и ако пациентът почувства болки в ставите трябва спешно да потърси медицинска помощ и медицинските специалисти трябва да преустановят приложението на Ормус. Субакутен кожен лупус еритематодес, появил се след употреба на определен инхибитор на протонната помпа, може да повиши риска от поява на това заболяване при употреба и на други лекарства от този клас.

#### Комбиниране с други лекарствени продукти

Не се препоръчва едновременния прием на езомепразол и атазанавир (виж раздел 4.5). Ако комбинацията на атазанавир с инхибитор на протонната помпа се смята за неизбежна, препоръчва се внимателен клиничен контрол при комбинация с увеличаваща се доза атазанавир до 400 mg с 100 mg ритонавир; не трябва да се увеличава дозата от 20 mg езомепразол.

Езомепразол е инхибитор на CYP2C19. При започване или завършване на лечение с езомепразол трябва да се има предвид вероятността за взаимодействия с лекарствени продукти, чийто метаболизъм става посредством CYP2C19. Наблюдавано е взаимодействие между клопидогрел и омепразол (вижте точка 4.5). Не е доказана клинична връзка на това взаимодействие. Като предпазна мярка, не трябва да се прилага едновременно лечение с клопидогрел и езомепразол.

#### Повлияване на лабораторните резултати

Повишеното ниво на хромогранин А (CgA) може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. За да се избегне това взаимодействие, лечението с [име на продукта] трябва да се спре временно най-малко за 5 дни преди определянето на CgA (вж. точка 5.1). Ако нивата на CgA и гастрин 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.

#### Помощни вещества

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон преди разтваряне, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

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

Проучвания за взаимодействие са провеждани само при възрастни.

#### **Ефекти на езомепразол върху фармакокинетиката на други лекарства**

##### Протеазни инхибитори

Съобщава се за взаимодействие на омепразол с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмите, които обуславят тези докладвани взаимодействия не винаги са известни. Повишеното стомашно рН по време на лечение с омепразол може да промени резорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми за взаимодействие са посредством инхибирането на CYP2C19.

За атазанавир и нелфинавир са докладвани понижени серумни нива, когато се прилагат едновременно с омепразол и едновременно приложение не се препоръчва. Едновременното





приложение на омепразол (40 mg дневно) с атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg при здрави доброволци понижава значително експозицията на атазанавир (приблизително 75% понижена AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$ ). Увеличението на дозировката на атазанавир до 400 mg не компенсира влиянието на омепразол върху експозицията на атазанавир. Едновременното приложение на омепразол (20 mg два пъти дневно) с атазанавир 400 mg /ритонавир 100 mg при здрави доброволци понижава експозицията на атазанавир с приблизително 30% в сравнение с експозицията наблюдавана с атазанавир 300 mg/ритонавир 100 mg два пъти дневно без омепразол 20 mg два пъти дневно. Едновременното приложение на омепразол (40 mg два пъти дневно) понижава средния AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  на нелфинавир с 36% -39%, а средния AUC,  $C_{max}$  и  $C_{min}$  за фармакологично активния метаболит M8 се е понижил със 75-92%. Поради сходните фармакодинамични свойства на омепразол и езомепразол, едновременното приложение на езомепразол и атазанавир не се препоръчва (вижте точка 4.4), а едновременното приложение на езомепразол и нелфинавир е противопоказано (вижте точка 4.3).

За саквинавир (със съпътстващо приложение на ритонавир) са съобщени повишени серумни нива (80-100%) по време на лечението с омепразол (40 mg два пъти дневно). Лечението с омепразол 20 mg два пъти дневно не е повлияло експозицията на дарунавир (със съпътстващо приложение на ритонавир) и ампренавир (със съпътстващ ритонавир).

Лечението с омепразол 20 mg два пъти дневно не е повлияло експозицията на ампренавир (със или без съпътстващо приложение на ритонавир). Лечението с омепразол 40 mg два пъти дневно не е повлияло експозицията на лопинавир (със съпътстващо приложение на ритонавир).

#### Метотрексат

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

#### Такролимус

Съобщава се за повишени серумни нива на такролимус при едновременно приложение с езомепразол. Трябва периодично проследяване на нивата на такролимус и бъбречната функция (особено креатининовия клирънс) и ако е необходимо – да се промени дозировката на такролимус.

#### Лекарствени продукти с рН зависима абсорбция

Потискането на стомашната киселинност по време на лечение с езомепразол и други инхибитори на протонната помпа може да намали или увеличи резорбцията на лекарства, чиято резорбция е зависима от стомашното рН. Както и при употребата на други лекарства, които понижават интрагастралната киселинност, резорбцията на лекарства като кетоназол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена, докато резорбцията на лекарства като дигоксин може да бъде повишена при лечение с езомепразол. Едновременното приложение на омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави доброволци повишава бионаличността на дигоксин с 10% (до 30% при двама от десет доброволци).

#### Лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP2C19

Езомепразол инхибира CYP2C19, основният ензим, метаболизиращ езомепразол. Поради това, когато езомепразол се комбинира с лекарства, които се метаболизират от CYP2C19, като диазепам, циталопрам, имипрамин, кломипрамин, фенитоин и други, плазмените концентрации на тези лекарства може да се увеличат и да се наложи намаление на дозата. Не са провеждани *in vivo* за взаимодействие с високодозовия интравенозен режим (80 mg + 8 mg/h). Ефектът на езомепразол върху лекарства, метаболизирани от CYP2C19 може да бъде по-изразен по време на този режим и пациентите трябва стриктно да се мониторира за нежелани реакции по време на триденната интравенозна терапия.

#### Диазепам



Едновременното перорално приложение на 30 mg езомепразол е довело до 45% намаление на клирънса на диазепам, субстрат на CYP2C19.

#### Фенитоин

Едновременното перорално приложение на 40 mg езомепразол и фенитоин е довело до 13% увеличение на най-ниските плазмени нива на фенитоин при болни от епилепсия. Препоръчва се мониториране на плазмените концентрации на фенитоин при започване или прекъсване на лечението с езомепразол.

#### Вориконазол

Омепразол (40 mg веднъж дневно), приеман заедно с вориконазол (субстрат на CYP2C19) повишава неговите C<sub>max</sub> и AUC с 15% и 41%, респективно.

#### Цилостазол

Омепразол, както и езомепразол са инхибитори на CYP2C19. Омепразол, прилаган в едно кръстосано проучване в дози от 40 mg при здрави доброволци, увеличава C<sub>max</sub> и AUC на цилостазол съответно с 18% и 26%, а един от неговите активни метаболити съответно с 29% и 69%.

#### Цизаприд

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 полуживот ( $t_{1/2}$ ), 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.).

#### Варфарин

В рамките на клинично проучване времето за коагулация при пациенти приемащи едновременно 40 mg езомепразол и варфарин 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 варфарин или други кумаринови производни.

#### Клопидогрел

Резултати от проучвания при здрави доброволци са доказали фармакокинетични /фармакодинамични взаимодействия между клопидогрел (300 mg натоварваща доза, следвана от 75 mg дневна доза) и езомепразол (40 mg прилагани перорално веднъж дневно), изразени в понижена експозиция към активния метаболит на клопидогрел с около 40% и понижено максимално инхибиране на тромбоцитната 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 тромбоцитната 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 са данните за клинично повлияване върху фармакокинетичното/фармакодинамичното взаимодействие на езомепразол по отношение на





големи сърдечно-съдови събития, които са докладвани при наблюдателни и клинични проучвания. Като предпазна мярка, едновременното приложение с клопидогрел трябва да се избягва.

*Изследвани лекарствени продукти без клинично значимо взаимодействие*

Амоксицилин и хинидин

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

Напроксен и рофекоксиб

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**

Лекарствени продукти инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното перорално приложение на езомепразол и кларитромицин (500 mg два пъти дневно), инхибитор на CYP3A4, е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразол. 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, увеличава AUC на омепразол с 280%. Обичайно не се налага коригиране на дозата и в двата случая. Коригиране на дозата, обаче, трябва да се има предвид при пациенти с тежко чернодробно увреждане и ако е показано продължително лечение.

Лекарствени продукти индуктори на CYP2C19 или на CYP3A4

Лекарства, известни като индуктори на CYP2C19 или на CYP3A4 или и на двата (като рифампицин и жълт кантарион) могат да доведат до понижаване на серумните нива на езомепразол като повишават метаболизма на езомепразол.

Педиатрична популация

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.

## **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

Бременност

Клиничните данни за експозиция на езомепразол по време на бременност са ограничени. Епидемиологичните 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 увреждащи 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. Необходимо е внимание при предписване на Ормус при бременни жени.

Ограничено количество данни при бременни жени (изход от бременност между 300-1000) не сочи малформации или фето/неонатална токсичност на езомепразол.

Проучвания при животни не показват директни или индиректни вредни ефекти по отношение на репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

Кърмене



Не е извесно дали езомепразол се екскретира в кърмата при човека. Не са провеждани проучвания при кърмачки. Поради това Ормус не трябва да се прилага 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. Докладвани са нежелани лекарствени реакции като световъртеж (нечеста) и замъглено зрение (нечеста) (вж. точка 4.4). Ако пациентите се повлияват, не трябва да шофират или да работят с машини.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Обобщение на профила на безопасност

Главоболие, абдоминална болка, диария и гадене са сред тези нежелани реакции, които са докладвани най-често от клинични проучвания ( и също така от постмаркетингова употреба). В допълнение, профилът на безопасност е подобен за различните формулировки, терапевтични показания, възрастови групи и популации пациенти. Не са идентифицирани дозозависими нежелани реакции.

##### Табличен списък с нежелани лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са били идентифицирани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол, прилаган перорално или интравенозно, и по време на перорално приложение през постмаркетинговия период. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на (много чести  $\geq 1/10$ ; чести  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; нечести  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ; редки  $> 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ; много редки  $< 1/10000$ ; неизвестна честота - от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Системо-органен клас	Честота	Нежелана лекарствена реакция
Нарушения в кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, тромбоцитопения
	Много редки	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Свръхчувствителност например треска, ангиоедем и анафилактична реакция /шок.
Нарушения на метаболизма и храненето	Нечести	Периферен оток
	Редки	Хипонатриемия
	С неизвестна честота	Хипомагниемия (виж точка 4.4); тежка хипомагниемия може да корелира с хипокалциемия. Хипомагниемия може също да се асоциира и с хипокалиемия.
Психични нарушения	Нечести	Инсомния



	Редки	Раздразнение, обърканост, депресия
	Много редки	Агресия, халюцинации
<i>Нарушения на нервната система</i>	Чести	Главоболие
	Нечести	Световъртеж, парестезия, сомнолентност
	Редки	Нарушения на вкуса
<i>Нарушения в зрението</i>	Нечести	Замъглено зрение
<i>Нарушения на ухото и лабиринта</i>	Нечести	Вертиго
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>	Редки	Бронхоспазъм
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>	Чести	Абдоминална болка, констипация, диария, флатуленция, гадене/повръщане; доброкачествени полипи на дъното (фундуса) на стомаха
	Нечести	Сухота в устата
	Редки	Стоматит, гастроинтестинална кандидоза
	Много редки	Микроскопичен колит
<i>Хепатобилиарни нарушения</i>	Нечести	Повишени чернодробни ензими
	Редки	Хепатит с или без жълтеница
	Много редки	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с анамнеза за предишно чернодробно заболяване
<i>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</i>	чести	Реакции на мястото на приложение*
	нечести	Дерматит, сърбеж, обрив, уртикария
	редки	Алопеция, фоточувствителност
	много редки	Еритема мултиформе, синдром на Стивънс-Джонсън, токсична епидермална некролиза
	С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематодес (вижте точка 4.4).
<i>Нарушения на мускулно-скелетната</i>	Нечести	Фрактура на бедрото, китката и гърбначния стълб (виж точка 4.4).



система и съединителната тъкан	Редки	Артралгия, миалгия
	Много редки	Мускулна слабост
Нарушение 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	Отпадналост, повишено потоотделяне

\*Реакциите на мястото на приложение са били наблюдавани главно в проучване с прилагане на високи дози в продължение на 3 дни (72 часа). Вижте точка 5.3.

В отделни случаи се съобщава за необратимо увреждане на зрението при критично болни пациенти, които са получавали рацемата езомепразол под формата на интравенозна инжекция, особено при високи дози, но не е установено причинно-следствена връзка.

#### Педиатрична популация

Проведено е рандомизирано, открито, международно проучване за оценка на фармакокинетиката на многократни интравенозни дози с приложение на езомепразол веднъж дневно в продължение на 4 дена при педиатрични пациенти на възраст от 0 до 18 години (виж точка 5.2). Общо 57 пациенти (8 деца от възрастова група 1-5 години) са включени в оценката на безопасност. Резултатите по отношение на безопасност са в съответствие с познатия профил на безопасност на езомепразол, и не са идентифицирани нови сигнали, свързани с безопасността.

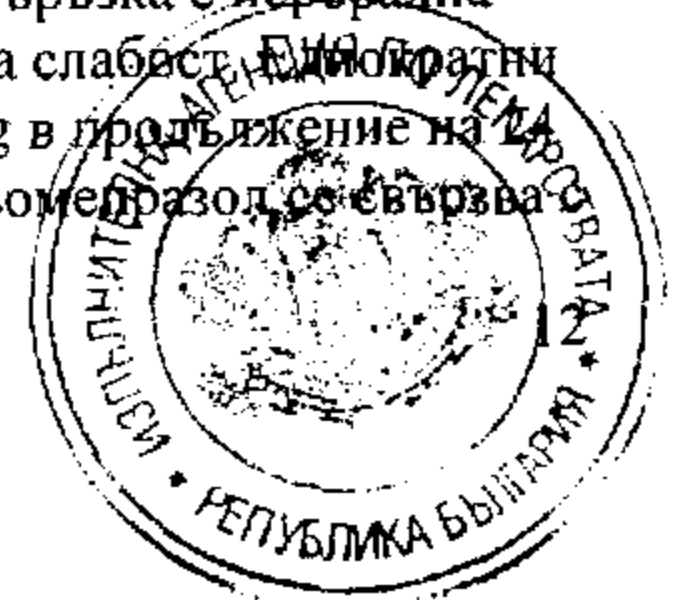
#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

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.: +3592 8903417  
уебсайт: [www.bda.bg](http://www.bda.bg)

#### **4.9 Предозиране**

Опитът с преднамерено предозиране е ограничен. Симптомите, описани във връзка с перорална доза от 280 mg, са били от страна на стомашно-чревния тракт и симптоми на слабост. Единични перорални дози от 80 mg езомепразол и интравенозно приложение на 308 mg в продължение на 24 часа не са довели до никакви събития. Не е известен специфичен антидот. Езомепразол се свързва



плазмените протеини във 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

Фармакотерапевтична група: Инхибитор на протонната помпа, АТС код: A02BC05

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

#### Механизъм на действие

Езомепразол е слаба основа и се концентрира и превръща в активна форма и силно киселата среда на секреторните каналчета в париеталната клетка, където той инхибира ензима H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-АТФ-аза - киселинната помпа и инхибира както базалната, така и стимулираната киселинна секреция.

#### Фармакодинамични ефекти

След пет дни перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол е поддържано стомашно рН над 4 за средно време съответно от 13 и 17 часа, в продължение на 24 часа при пациенти с ГЕРБ. Ефектът е подобен, независимо дали езомепразол се прилага перорално или интравенозно.

Доказана е връзка между инхибирането на киселинната секреция и експозицията след перорално приложение на езомепразол при използване на AUC като сурогатен показател за плазмената концентрация.

По време на интравенозното приложение на 80 mg езомепразол като болус инфузия в продължение на 30 минути, последвано от непрекъснатата интравенозна инфузия от 8 mg/h за 23,5 часа, било поддържано стомашно рН над 4 и рН над 6, за средно време съответно от 21 и 11-13 часа, в продължение на 24 часа, при здрави лица.

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

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, 764 пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва, характеризирани като Ia, Ib, IIa или IIb по Forrest (съответно 9%, 43%, 38% и 10%) са били рандомизирани да получават Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза, в продължение на 72 часа пациентите получавали 80 mg езомепразол интравенозна инфузия за 30 минути с последваща непрекъснатата инфузия от 8 mg/h, или плацебо. След началния период от 72 часа, всички пациенти получавали в продължение на 27 дни 40 mg перорален езомепразол за киселинна супресия. 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%.

По време на лечение с антисекреторни лекарства серумният гастрин се увеличава в отговор на намалената стомашна киселинна секреция. Също така се повишава хромогранин А (CgA) поради





понижената стомашна киселинност. Повишеното ниво на СgА може да повлияе изследвания за невроендокринни тумори. Литературни данни сочат, че инхибиторът на протонната помпа трябва да бъде спряен 5 до 14 дни преди измерванията на СgА. Измерванията трябва да се повторят, ако нивата не са се нормализирали за това време.

Както при деца, така и при възрастни при продължително лечение с езомепразол са наблюдавани повишен брой ECL клетки, вероятно свързани с повишените серумни нива на гастрин. Счита се, че тези находки нямат клинична значимост.

По време на продължително лечение с антисекреторни лекарствени продукти се съобщава за известно увеличение на честотата на поява на стомашни жлезисти кисти. Тези промени са физиологично следствие от продължителното инхибиране на киселинната секреция, счита се, че те са доброкачествени и вероятно обратими.

Понижената стомашната киселинност в резултат от различни въздействия, включително на инхибитори на протонната помпа, води до нарастване на броя на бактериите, нормални обитатели на гастроинтестиналния тракт, в стомаха. Терапията с инхибитори на протонната помпа може да доведе до леко повишен риск от стомашно-чревни инфекции, като такива, причинени от *Salmonella* и *Campylobacter*, а при хоспитализирани пациенти - възможни са също и такива, причинени от *Clostridium difficile*.

#### Педиатрична популация

В едно плацебо-контролирано проучване (98 пациенти на възраст 1-11 месеца) се оценява ефикасността и безопасността при пациенти с признаци и симптоми на ГЕРБ. Езомепразол 1 mg/kg веднъж дневно е прилаган перорално в продължение на 2 седмици (открита фаза), а 80 пациенти са включени за допълнителни 4 седмици (двойносляпа, фаза на прекратяване на лечението). Няма значима разлика между езомепразол и плацебо по отношение на първичната крайна точка - време до прекратяване поради влошаване на симптомите.

В плацебо-контролирано проучване (52 пациенти на възраст < 1 месец) се оценява ефикасността и безопасността при пациенти със симптоми на ГЕРБ. Езомепразол 0,5 mg/kg веднъж дневно е прилаган перорално в продължение на минимум 10 дни.

Няма значима разлика между езомепразол и плацебо по отношение на първичната крайна точка, промяна спрямо изходното ниво в броя на случаите с поява на симптоми на ГЕРБ.

Резултатите от педиатричните проучвания допълнително показват, че 0,5 mg/kg и 1,0 mg/kg езомепразол при кърмачета, съответно на възраст <1 месец и от 1 до 11 месеца, намалява средния процент на времето с интраезофагеално pH < 4.

Профилът на безопасност показва сходство с този, наблюдаван при възрастни.

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**

#### Разпределение

Видимият обем на разпределение в равновесно състояние при здрави лица е приблизително 0.22 l/kg. Езомепразолът се свързва с плазмените протеини в 97%.

#### Биотрансформация





Езомепразол се метаболизира напълно от системата на цитохром P450 (CYP). 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.

#### Елиминиране

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

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/h след единична доза и около 9 l/h след многократно приложение. Елиминационният плазмен полуживот е около 1,3 ч след многократно прилагане веднъж дневно.

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.

#### Линейност/ нелинейност

Площта под кривата плазмена концентрация-време (AUC) се увеличава при многократно прилагане на езомепразола. Това увеличение зависи от дозата и води до нелинейна зависимост доза- 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.

След многократно приложение на 40 mg под формата на интравенозни инжекции, средната максимална плазмена концентрация е приблизително 13,6  $\mu\text{mol/l}$ . След перорално приложение на съответстващи дози средната максимална плазмена концентрация е приблизително 4,6  $\text{nmol/l}$ . По-малко увеличение на общата експозиция (от приблизително 30%) може да се наблюдава след интравенозно приложение в сравнение с пероралното приложение. Наблюдава се линейно спрямо дозата увеличение на общата експозиция след интравенозно приложение на езомепразол като 30-минутна инфузия (40 mg, 80 mg или 120 mg), последвана от продължителна инфузия (4 mg/h или 8 mg/h) за 23,5 часа.

#### Специални групи пациенти

##### *Слаби метаболитатори*

Приблизително при  $2,9 \pm 1,5\%$  от популацията липсва функциониращ CYP2C19 ензим и те са наречени слаби метаболитатори. 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 метаболитатори, отколкото при лицата с функциониращ CYP2C19 ензим (екстензивни метаболитатори). Средните максимални плазмени концентрации са били повишени с около 60%. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

##### *Пол*

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 явна разлика



след многократно прилагане веднъж дневно. Тези находки нямат отношение към дозирането на езомепразола.

#### Чернодробно увреждане

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. Езомепразол и главните му метаболити не показват тенденция за кумулиране при приемане веднъж дневно.

#### Бъбречно увреждане

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.

#### Пациенти в старческа възраст

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

#### Педиатрична популация

В едно рандомизирано, открито, международно проучване с многократно дозиране, езомепразол е прилаган веднъж дневно като три-минутна инжекция в продължение на 4 дни. Проучването включва общо 59 педиатрични пациенти на възраст от 0 до 18 години, от които 50 пациенти (по 7 деца във 1 възрастова група от 1 до 5 години) завършиха проучването и са оценени по отношение на фармакокинетиката на езомепразол.

Таблицата по-долу описва системната експозиция на езомепразол след интравенозно приложение като 3-минутна инжекция при педиатрични пациенти и при възрастни здрави доброволци. Стойностите в таблицата са геометрични средни (интервал). Дозата от 20 mg при възрастни е приложена като 30-минутна инфузия.  $C_{ss, max}$  е измерена 5 минути след прилагане на дозата при всички групи педиатрични пациенти и 7 минути след прилагане на дозата при възрастни пациенти на доза от 40 mg и след спиране на инфузията при възрастни на доза от 20 mg.

Възрастова група	Дозова група	AUC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ )	$C_{ss, max}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )
0-1 месец*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 месец*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 години	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 години	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2 - 42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2 - 13,7)	8,1 (3,4 - 29,4)
12-17 години	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8 - 9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Възрастни	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

\*Пациент от възрастовата група от 0 до 1 месец се дефинира като пациент с коригирана възраст от  $\geq 32$  навършени седмици и  $<44$  навършени седмици, където коригираната възраст е сумата от



гестационната възраст и възрастта след раждането в навършени седмици. Пациент от възрастовата група от 1 до 11 месеца има коригирана възраст от  $\geq 44$  навършени седмици.

\*\* Двама пациенти са изключени, единият най-вероятно слаб CYP2C19 метаболитатор, а другият на съпътстваща терапия с инхибитор на CYP3A4.

Предвиждания, базирани на модели сочат, че  $C_{ss, max}$  след интравенозно приложение на езомепразол като 10-минутни, 20-минутни и 30-минутни инфузии ще се понижи средно с 37% до 49%, 54% до 66% и 61% до 72%, респективно, във всички възрастови и дозови групи в сравнение със случаите, в които дозата се прилага като 3-минутна инжекция.

### 5.3 Предклинични данни за безопасност

Неклинични данни от конвенционални проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на фармакологична безопасност, токсичност след многократно третиране, генотоксичност, канцерогенен потенциал, токсичност по отношение на репродуктивност и развитие.

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. В предклиничната програма за интравенозната лекарствена форма на езомепразол няма сведения за вазоиритация, но са отбелязани слаби тъканни възпалителни реакции на мястото на инжектиране след подкожна (паравенозна) инжекция. Вижте точка 4.8.

## 6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

### 6.1 Списък на помощните вещества

Динатриев едетат

Натриев хидроксид (за корекция на pH).

### 6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### 6.3 Срок на годност

3 години.

#### Срок на годност след разтваряне:

При употреба е доказана химична и физична стабилност в продължение на 12 часа при 30 °C. От микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва веднага.

### 6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

Флаконите могат да се съхраняват на обикновено стайно осветление извън кутията в продължение на 24 часа. Да се съхранява при температура под 30 °C.



За условия на съхранение след разтваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

10 ml флакон, направен от безцветно боросиликатно стъкло, тип I. Запушалката е направена от бромобутилова гума, без латекс, капачката е направена от алуминий и пластмасово отчупващо се капаче.

Размер на опаковката: 1 флакон, 1 x 10 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

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

*Забележка:* Винаги използвайте стерилна игла за подкожна инжекция с размер  $\leq 21G$  за приготвяне на разтвора.

Преди приложение приготвеният разтвор трябва да се огледа за наличие на твърди частици и промяна на цвета. Трябва да се използва само бистър разтвор. Само за еднократно приложение.

Ако не е необходимо да се използва цялото количество от разтвора, приготвен от съдържанието на флакона цялото неизползвано количество от разтвора трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

#### **Инжекция 40 mg**

Инжекционен разтвор се приготвя (8 mg/ml) като към флакона Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор се добавят 5,2 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозно приложение.

Приготвеният инжекционен разтвор трябва да е бистър, безцветен до много светложълт.

#### **Инфузия 40 mg**

Инфузионен разтвор се приготвя като към флакона Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор се добавят 5,2 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозна употреба. Изтеглят се 5 ml от получения разтвор и се разреждат до 100 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозно приложение.

Готовият инфузионен разтвор е бистър, безцветен до много светложълт.

#### **Инфузия 80 mg**

Инфузионен разтвор се приготвя като към флакона Ормус 40 mg прах за инжекционен/инфузионен разтвор се добавят 5,2 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозна употреба. Изтеглят се 5 ml от получения разтвор. Тази процедура се повтаря с още един флакон. Изтеглените количества по 5 ml от двата флакона се събират и разреждат до 100 ml 0,9% (9 mg/ml) натриев хлорид за интравенозно приложение.

Готовият инфузионен разтвор е бистър, безцветен до много светложълт.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Stada Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel



Германия

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

Регистрационен номер: 20140017

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

28.01.2014/14.02.2017

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

09/2019

