

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВОТА	
Кратка характеристика на продукта - Приложение 1	
Юл. Рев. №	20100720 / 21
Разрешение №	39739-40, 10-11-2017
Спецификация №	/

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ОРМУС 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди
ORMUS 20 mg gastro-resistant capsules, hard

ОРМУС 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди
ORMUS 40 mg gastro-resistant capsules, hard

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка капсула съдържа 20 mg езомепразол под формата на магнезиев дихидрат (esomeprazole as magnesium dihydrate).

Помощни вещества с известно действие: Всяка капсула съдържа 8,05 mg захароза, 1,85 микрограма метил-р-хидроксibenзоат (E218) и 0,56 микрограма пропил-р-хидроксibenзоат (E 216).

Всяка капсула съдържа 40 mg езомепразол под формата на магнезиев дихидрат (esomeprazole as magnesium dihydrate).

Помощни вещества с известно действие: Всяка капсула съдържа 16,09 mg захароза, 3,65 микрограма метил-р-хидроксibenзоат (E218) и 1,1 микрограма пропил-р-хидроксibenзоат (E 216).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Стомашно-устойчива капсула, твърда.

Всяка капсула е с непрозрачно жълто капаче и непрозрачно бяло тяло, с отпечатани „20 mg” в черно. Капсулата съдържа белезникаво-сиви сферични микрогранули.

Всяка капсула е с непрозрачно жълто капаче и непрозрачно жълто тяло, с отпечатани „40 mg” в черно. Капсулата съдържа белезникаво-сиви сферични микрогранули.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Капсулите Ормус са предназначени за възрастни при:

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

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



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

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

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

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

Продължително лечение след интравенозна индуцирана профилактика на кървене от пептични язви.

Лечение на синдром на Цьолингер - Елисон

Подрастващи над 12 годишна възраст

Гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

- Лечение на ерозивен рефлуксен езофагит
- Продължително лечение на пациенти с оздравял езофагит за предотвратяване на рецидив
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)

В комбинация с антибиотици за лечение на дуоденална язва, причинена от *Helicobacter pylori*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Възрастни

Гастроезофагеална-рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит
40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.

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

- продължително лечение на пациенти със заздравял езофагит за предотвратяване на рецидив
20 mg веднъж дневно.
- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
20 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след 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 необходимост възрастните пациенти могат да приемат 20 mg веднъж дневно при нужда. При пациенти лекувани с НСПВС, при които е налице риск от развитие на стомашна язва и язва на дванадесетопръстника, не се препоръчва последващ контрол на симптомите, както при режим при нужда.

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

- заздравяване на дуоденална язва, свързана с *Helicobacter pylori* и



- предотвратяване на рецидив на пептични язви при пациенти с язва, свързана с *Helicobacter pylori*
20 mg Ормус с 1 g амоксицилин и 500 mg кларитромицин - всичките два пъти дневно в продължение на 7 дни.

Пациенти нуждаещи се от продължителна терапия с НСПВЛ

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

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

Продължително лечение след интравенозно приложение за превенция на повторно кървене при пептична язва

40 mg веднъж дневно за 4 седмици след инфузия за профилактика на повторно кървене на пептична язва.

Лечение на синдром на Цьолингер -Елисон

Препоръчаната първоначална доза е Ормус 40 mg два пъти дневно. В следствие дозировката трябва да бъде съобразена с индивидуалните нужди и лечението да продължи в зависимост от клиничните показатели. Въз основа на наличните клинични данни по-голяма 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.

Специални популации

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст

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

Педиатрична популация

Подрастваци над 12 годишна възраст

Гастроезофагеална-рефлуксна болест (ГЕРБ)

- лечение на ерозивен рефлукс-езофагит

40 mg веднъж дневно в продължение на 4 седмици.

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

- продължително лечение на пациенти със заздравял езофагит за предотвратяване на рецидив
20 mg веднъж дневно.



- Симптоматично лечение на гастро-езофагеална рефлуксна болест (ГЕРБ)
20 mg веднъж дневно при пациенти без езофагит. Ако не се постигне контрол на симптомите след 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 необходимост възрастните пациенти могат да приемат 20 mg веднъж дневно при нужда. При пациенти лекувани с НСПВС, при които е налице риск от развитие на стомашна язва и язва на дванадесетопръстника, не се препотъчва последващ контрол на симптомите, както при режим при нужда.

Лечение на дуоденална язва, причинена от Helicobacter pylori

Когато се избира подходящо комбинирано лечение, трябва да вземат предвид официалните национални, регионални и местни ръководства относно бактериалната резистентност, продължителността на лечението (най-често 7, но понякога и 14 дни), и подходящата употреба на антибактериални средства.

Лечението трябва да бъде наблюдавано от специалист.

Препоръчаната доза е следната:

Тегло	Дозировка
30-40 kg	Комбинация с два антибиотика: Ормус 20 mg, амоксицилин 750 mg и кларитромицин 7,5 mg/kg телесно тегло се прилагат всички заедно два пъти дневно в продължение на една седмица.
>40 kg	Комбинация с два антибиотика: Ормус 20 mg, амоксицилин 1 g и кларитромицин 500 mg телесно тегло се прилагат всички заедно два пъти дневно в продължение на една седмица.

Начин на приложение

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

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

При пациенти, които не могат да поглъщат, капсулите могат да се разтворят в негазирана вода и разтворът да се приложи с помощта на назо-гастрална сонда. Важно е да се установи дали избраните спринцовка и сонда са подходящи. За указания относно разтварянето на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

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

Езомепразол не трябва да се приема едновременно с нелфинавир (виж раздел 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

При наличието на каквито и да било обезпокоителни симптоми (напр. значима загуба на тегло, повтарящо се повръщане, дисфагия, хематемезис или мелена) и в случаите, в които се подозира или е диагностицирана стомашна язва трябва да се изключи наличието на злокачествено заболяване.



заболяване, тъй като лечението с езомепразол може да завоалира симптомите и да забави диагнозата.

Продължително лечение

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

Лечение при нужда

На пациентите, които се лекуват с езомепразол при нужда, трябва да се обърне внимание да се свържат незабавно с лекуващия си лекар, ако симптомите им променят характера си. Когато се предписва езомепразол за лечение при нужда, трябва да се има предвид възможността за взаимодействия с други лекарства, дължащи се на флукуирането на плазмените концентрации на езомепразола. Виж раздел 4.5.

Ерадикация на *Helicobacter pylori*

Когато се предписва езомепразол за ерадикация на *Helicobacter pylori*, трябва да се имат предвид възможните лекарствени взаимодействия на всички компоненти на тройната терапия.

Кларитромицин е мощен инхибитор на СУРЗА4 и това трябва да се вземе предвид, както и противопоказанията и взаимодействията на кларитромицина, когато тройната терапия се прилага при пациенти, които вземат едновременно други лекарства, метаболизиращи се от СУРЗА4 като цизаприд.

Стомашно-чревни инфекции

Лечението с инхибитори на протонната помпа може да доведе до повишен риск от стомашно-чревни инфекции, например *Salmonella* и *Campylobacter* (виж раздел 5.1).

Абсорбция на Витамин В12

Езомепразол, както всички лекарства, блокиращи стомашните киселини, могат да намалят абсорбцията на Витамин В12 (цианокобаламин), поради хипо- или ахлоридия. Това трябва да се има предвид при пациенти с намалени телесни запаси или с рискови фактори за намалена абсорбция на Витамин В12 при дългосрочна терапия.

Хипомагнезиемия

Докладвана е тежка хипомагнезиемия при пациенти, лекувани с инхибитори на протонната помпа, например езомепразол, поне за 3 месеца, а в повечето случаи повече от година. Могат да настъпят сериозни признаци на хипомагнезиемия, каквито са умора, тетания, делириум, конвулсии, замаяност и камерна аритмия, които да започнат скрито и безсимптомно и да не бъдат забелязани. При повечето засегнати пациенти, хипомагнезиемията се подобрява след прием на магнезиев заместител и спиране на лечението с инхибитори на протонната помпа.

При пациенти, подложени на продължително лечение или които приемат инхибитори на протонната помпа и дигоксин едновременно, както и други лекарства, които могат да предизвикат хипомагнезиемия (например диуретици), медицинските специалисти трябва да изследват стойностите на магнезий преди започване на лечение с инхибитори на протонната помпа и периодично да ги проследяват по време на лечението.

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.

Риск от фрактури на бедрото, китката и гръбначният стълб

Инхибиторите на протонната помпа могат умерено да повишат риска от фрактури на бедрото, китката и гръбначния стълб, предимно при пациенти в старческа възраст или при наличие на други познати рискови фактори, особено ако са прилагани във високи дози за дълъг период от време (над 1 година). Наблюдателни проучвания предполагат, че инхибиторите на протонната помпа могат да увеличат риска от фрактури с 10-40 %. Това може да се дължи обаче и на други рискови фактори. За пациентите с риск от развитие на остеопороза трябва да се полагат грижи съгласно валидните клинични ръководства и да им се осигури подходящ прием на витамин D и калций.

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.

Захароза

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

Парахидроксибензоати

Този лекарствен продукт съдържа парахидроксибензоати, които могат да предизвикат алергична реакция (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



Протеазни инхибитори

За омепразол е докладвано, че взаимодейства с някои протеазни инхибитори. Клиничната значимост и механизмите зад тези докладвани взаимодействия винаги са неясни. Увеличеното стомашно рН по време на лечението с омепразол може да промени абсорбцията на протеазните инхибитори. Други възможни механизми на взаимодействие са чрез инхибиране на CYP2C19. За атазанавир и нелфинавир, намалени серумни нива са докладвани, когато са приемани заедно с омепразол и поради това комбинацията не се препоръчва. Едновременният прием на омепразол (40 mg веднъж дневно) с атазанавир 300 mg / ритонавир 100 mg от здрави доброволци води до значително намаляване на експозицията на атазанавир (приблизително 75% намаление в AUC, C_{max} и C_{min}). Увеличавайки дозата на атазанавир до 400 mg не компенсира ефекта от експозицията на омепразол и атазанавир. Едновременното приемане на омепразол (20 mg) с атазанавир 400 mg/ритонавир 100 mg при здрави доброволци води до намаляване експозицията на атазанавир приблизително 30 %, в сравнение с експозицията, наблюдавана с атазанавир 300 mg/ ритонавир 100 mg, но без омепразол 20 mg. Едновременният прием на омепразол (40 mg) и нелфинавир, намалява средните стойности на AUC, C_{max} и C_{min} на нелфинавир с 36-39 % и средните стойности на AUC, C_{max} и C_{min} на фармакологично активния метаболит М8 са намалени с 75-92%. Поради сходния 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 (при едновременен прием с ритонавир), са докладвани повишени серумни нива (80-100%) по време на комбиниран прием с омепразол (40 mg).

Лечението с омепразол 20 mg не оказва ефект върху експозицията на дарунавир (при едновременен прием с ритонавир) и ампренавир (приеман заедно с ритонавир).

Лечението с омепразол 20 mg не оказва ефект върху експозицията на ампренавир (с или без прием на ритонавир едновременно). Лечението с омепразол 40 mg не оказва влияние върху експозицията на лопинавир (с едновременен прием и на ритонавир). Поради подобни фармакодинамични ефекти и фармакокинетични свойства на омепразол и езомепразол, не се препоръчва едновременен прием на езомепразол и атазанавир, а комбинацията между езомепразол и нелфинавир е противопоказана.

Такролимус

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

Метотрексат

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 езомепразол.

Лекарствени продукти с рН зависима абсорбция

Намалената интрагастрална киселинност по време на лечението с езомепразол може да увеличи или намали резорбцията на някои лекарства, ако механизма на абсорбция се повлиява от стомашната киселинност. Както и при употребата на други инхибитори на интрагастралната



киселинност или антиациди, резорбцията на кетоназол, итраконазол и ерлотиниб може да бъде намалена, а резорбцията на дигоксин да се повиши, по време на лечението с езомепразол. Едновременно лечение с омепразол (20 mg дневно) и дигоксин при здрави индивиди повишава бионаличността на дигоксин с 10% (до 30 % при двама от десет индивиди). Рядко е докладвано за дигоксинова токсичност. Въпреки това, обаче, при пациенти в старческа възраст високи дози езомепразол трябва да се прилагат с повишено внимание. Тогава и повишено лекарствено мониториране трябва да се прилага и за дигоксин.

Лекарствени продукти, които се метаболизират 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 може да се увеличат и да се наложи намаление на дозата. Това трябва да се има предвид, особено когато се предписва за лечение при нужда.

Диазепам

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

Фенитоин

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.

Вориконазол

Омепразол (40 mg веднъж дневно), приеман заедно с вориконазол (субстрат на CYP2C19) повишава неговите C_{max} и AUC с 15% и 41%, респективно.

Омепразол, както и езомепразол са инхибитори на CYP2C19. Омепразол, прилаган в едно кръстосано проучване в дози от 40 mg при здрави доброволци, увеличава C_{max} 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.

Изпитвани лекарствени продукти

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

Напроксен или рофекоксиб Проучвания, изследващи едновременното прилагане на езомепразол и напроксен или рофекоксиб не показват никакви клинично значими взаимодействия по време на краткосрочни проучвания, оценяващи ефекта от едновременното им прилагане.

Лекарствени продукти инхибитори на CYP2C19 и/или CYP3A4

Езомепразол се метаболизира от CYP2C19 и CYP3A4. Едновременното приложение на езомепразол и инхибиторът на CYP3A4 кларитромицин (500 mg два пъти дневно) е довело до удвояване на експозицията (AUC) на езомепразола. Взаимното прилагане на езомепразол и комбиниран инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 може да доведе до увеличаване на експозицията на езомепразол повече от два пъти.

Инхибитор на CYP2C19 и CYP3A4 като вориконазол увеличава площта под кривата (AUC) на езомепразол с около 280 %. Коригиране на дозата на езомепразол обикновено не се налага в тези случаи.

Въпреки това, коригиране на дозата обаче трябва внимателно да се прецени при пациенти с тежко чернодробно увреждане или ако е предписано продължително лечение.

Лекарствени продукти, които индуцират CYP2C19 или CYP3A4

Лекарства, за които е известно, че индуцират CYP2C19 или CYP3A4, или и двете (каквито са например рифампицин и жълт кантарион), може да доведат до понижени серумни нива на езомепразол чрез засилване на метаболизма му.

Педиатрична популация

Проучвания за лекарствени взаимодействия са провеждани само при възрастни.



4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Няма достатъчно клинични данни за експозиция на езомепразол по време на бременност. Епидемиологични изследвания с рацемичната смес омепразол при голяма експозиция по време на бременност не показват вредни или токсични за ембриона ефекти. Изследвания при животни с езомепразол не показват директни или индиректни ефекти по отношение на ембрионалното/феталното развитие. Изследвания при животни с рацемичната смес не показват директни или индиректни ефекти по отношение на бременността, раждането или постнаталното развитие. Специално внимание трябва да се обърне при предписване на езомепразол при бременни жени.

Данни от проучвания при неголям брой бременни жени (между 300 – 1000) не са показали възникване на малформации или фето/неонатална токсичност при употреба на езомепразол.

Проучванията при животни не показват увреждания, свързани с репродуктивна токсичност (вижте точка 5.3).

Кърмене

Не е известно дали езомепразол се екскретира в кърмата при човека. Няма достатъчно данни. Поради това езомепразол не трябва да се прилага по време на кърмене.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Езомепразол оказва незначителен ефект върху способността за шофиране и работа с машини. Докладвани са нежелани реакции като замаяност (нечести) и замъглено виждане (редки) (виж точка 4.8). Ако пациентите се чувстват засегнати и при тях се появят такива нежелани реакции, не трябва да шофират и работят с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

При клинични изпитвания (също така и при пост-маркетингов опит) най-често докладваните нежелани реакции са главоболие, коремна болка, диария и гадене. В допълнение, профилът на безопасност е сходен при различните лекарствени форми, терапевтични показания, възрастови групи и популации пациенти.

Таблично представяне на нежеланите лекарствени реакции

Следните нежелани лекарствени реакции са наблюдавани или подозирани по време на клиничните изпитвания на езомепразол и от пост-маркетингова употреба. Нито една от тях не е била свързана с дозата. Според честотата на тяхната поява нежеланите реакции се делят на (чести > 1/100, <1/10; нечести >1/1 000, < 1/100; редки >1/10 000, <1/1000; много редки <1/10 000).

Системо-органен клас	Честота	Нежелани реакции
Нарушения на кръвта и лимфната система	Редки	Левкопения, тромбоцитопения
	Много редки	Агранулоцитоза, панцитопения
Нарушения на имунната система	Редки	Реакции на свръхчувствителност например треска, ангиоедем и анафилактична реакция/шок
Нарушения на метаболизма и	Нечести	Периферен едем



храненето	Редки	Хипонатриемия
	С неизвестна честота	Хипомагниемия (вижте точка 4.4); тежка форма на хипомагниемия може да корелира с хипокалциемия. Хипомагниемия може да е свързана и с хипокалиемия
Психични нарушения	Нечести	Безсъние
	Редки	Ажитация, объркване, депресия
	Много редки	Агресия, халюцинации
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие
	Нечести	Замаяност, парестезия, сомнолентност
	Редки	Нарушения на вкуса
Нарушения на очите	Редки	Замъглено виждане
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Вертиго
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Редки	Бронхоспазъм
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Абдоминална болка, запек, диария, флатуленция, гадене/повръщане; доброкачествени полипи на дъното (фундуса) на стомаха
	Нечести	Сухота в устата
	Редки	Стоматит, гастро-интестинална кандидоза
	С неизвестна честота	Микроскопичен колит
Хепато-билиарни нарушения	Нечести	Повишени нива на чернодробните ензими
	Редки	Хепатит с или без жълтеница
	Много редки	Чернодробна недостатъчност, енцефалопатия при пациенти с прекарано чернодробно заболяване
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Дерматит, сърбеж, обрив, уртикария
	Редки	алопеция, фоточувствителност
	Много редки	Еритема мултиформе, синдром на Stevens-Johnson , токсична епидермална некролиза (TEN)
	С неизвестна честота	Субакутен кожен лупус еритематодес (вижте точка 4.4).
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Нечести	Фрактура на бедрото, китката или гръбначния стълб (вижте точка 4.4)
	Редки	Артралгия, миалгия
	Много редки	Мускулна слабост
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	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	неразположение, увеличено потене
--	-------	----------------------------------

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез:

Изпълнителна агенция по лекарствата

ул. „Дамян Груев” №8

1303 София

тел.: +3592 8903417

уебсайт: www.bda.bg

4.9 Предозиране

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: инхибитори на протонната помпа

АТС код: A02B C05

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.

Механизъм на действие

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

Фармакодинамични ефекти

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

След пет дни перорално приложение на 20 mg и 40 mg езомепразол стомашното рН над 4 е поддържано съответно в продължение на средно време от 13 и 17 часа от 24-часовия период при пациенти с ГЕРБ. Процентът от пациенти на 20 mg езомепразол, които са поддържали стомашното



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 киселинна секреция при използване на AUC като референтен показател за плазмената концентрация.

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

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

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

В рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано клинично проучване, 764 пациенти с ендоскопски потвърдено кървене от пептична язва характеризирани като Forest Ia, Ib, IIa или II b (9%, 43 %, 38% и 10% съответно), са били рандомизирани да получават езомепразол инфузионен разтвор (n=375) или плацебо (n=389). След ендоскопска хемостаза, в продължение на 72 часа пациентите получавали или 80 mg езомепразол интравенозна инфузия за 30 мин. с последваща непрекъсната 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 лекарствени продукти гастрин в серума се повишава в отговор на понижената киселинна секреция. В резултат на намалената стомашна киселинност се повишава и нивото на CgA. Повишеното ниво на CgA може да повлияе на изследванията за невроендокринни тумори. Наличните публикувани данни показват, че прилагането на инхибитори на протонната помпа трябва да се преустанови между 5 дни и 2 седмици преди измерване на CgA. Това се прави с цел нивата на CgA, които могат да са лъжливо повишени след лечение с ИПП, да се възстановят до референтните си граници.

Повишен брой ECL клетки, вероятно свързан с повишени нива на серумния гастрин, е наблюдаван и при деца, и при възрастни по време на продължително лечение с езомепразол. Счита се, че тези наблюдения нямат клинично значение.

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

Клинична ефикасност



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

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

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

Езомепразол е лабилен в кисела среда и поради това се прилага перорално във вид на стомашно-устойчиви гранули. Превръщането в R-изомер *in vivo* е незначително. Абсорбцията на езомепразола е бърза, като максималните плазмени нива се наблюдават приблизително 1-2 часа след приема. Абсолютната бионаличност е 64% след единична доза от 40 mg и се повишава до 89% след многократно приложение веднъж дневно. При 20 mg езомепразол съответните стойности са респективно 50% и 68%.

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

Разпределение

Обемът 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 метаболизатори.

Тоталният плазмен клирънс е около 17 l/h след единична доза и около 9 l/h след многократно приложение. Плазменният 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

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.

Специални групи пациенти

Слаби метаболизатори

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

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 полова 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 напреднала възраст (71-80 години).

Педнатрична популация

Подрастващи 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 (t_{max}) при деца 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

Неклиничните проучвания не установяват никакви особени рискове за човека въз основа на конвенционалните изпитвания за фармакологична безопасност, на изпитванията за токсичността след многократно третиране, канцерогенен потенциал, генотоксичността токсичност по отношение на репродуктивност и развитие . Нежеланите лекарствени реакции , които не са наблюдавани при клинични изпитвания, но открити при животни при нива на експозиция близки до тези от клинични проучвания и с възможна връзка с клиничното приложение са както следва: изследванията за канцерогенност при плъхове, извършени с рацемичната смес, са показали хиперплазия на стомашните ECL-клетки и карциноиди. Тези стомашни ефекти при плъховете се дължат на продължителната изявена хипергастринемия вследствие на намалената продукция на стомашна киселина и са наблюдавани след продължително третиране на плъхове с инхибитори на стомашната секреция.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Съдържание на капсулата

Захарни сфери (захароза и царевично нишесте)

Хипромелоза

Диметикон емулсия 35 %, съдържаща диметикон, пропил-р-хидроксибензоат (E216), метил-р-хидроксибензоат (E218), сорбинова киселина, натриев бензоат, полиетилен гликол сорбитанов монолауреат, октилфенокси полиетокси етанол и пропилен гликол

Полисорбат 80

Манитол

Диацетилирани моноглицериди

Талк

Метакрилна киселина-етил акрилат съполимер (1:1)

30% Дисперсия, съдържаща метакрилна киселина и етил акрилат, натриев лаурил сулфат и полисорбат 80

Триетил цитрат

Макроглицеролови стеарати

Обвивка на капсулата

Железен оксид черен (E172)

Шеллак

Железен оксид жълт (E172)

Титанов диоксид (E171)

Желатин

6.2 Несъвместимости

Неприложимо.

6.3 Срок на годност

Блистери

2 години

Бутилки:

17



Преди отваряне: 2 години
След отваряне на бутилката: 3 месеца

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява под 25 ° С.
За бутилката: Да се съхранява плътно затворена, за защита от влага.
За блистера: Да се съхранява в оригиналната опаковка за защита от влага.

6.5 Данни за опаковката

HDPE бутилки, съдържащи силикагел като сушител и затворящи се с полипропиленова капачка.
За отваряне на бутилката се премахва алуминиевия кант.
Размер на опаковката: 28, 30, 90 или 98 капсули.

PA-Aluminium-PVC/Aluminium блистери
Размер на опаковката: 7, 14, 15, , 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 капсули.

Не всички опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Прием посредством стомашна сонда:

1. Поставете съдържанието на капсулата в приблизително 25 ml или 50 ml вода (За някои сонди, разтваряне в 50 ml вода е необходимо, за да се избегне запушването на сондата).
Разбърква се.
2. Изтеглете суспензията в спринцовка и добавете около 5 ml въздух.
3. Разклатете спринцовката за около 2 минути, за да се разтворят гранулите.
4. Задръжте спринцовката с върха нагоре и проверете дали не е запушен върха.
5. Прикрепете спринцовката към сондата, докато се задържи в горе описаната позиция.
6. Разклатете спринцовката и я поставете с върха надолу. Веднага инжектирайте 5-10 ml в сондата. Обърнете спринцовката след инжектиране и разклатете (спринцовката трябва да се задържи с връх, сочещ нагоре, за да се избегне запушване на върха).
7. Обърнете спринцовката с върха надолу и веднага инжектирайте друго количество 5-10 ml в сондата. Повтаряйте процедурата, докато спринцовката се изпразни.
8. Напълнете спринцовката с 25 ml вода и 5 ml въздух и повторете стъпка 6, ако е необходимо да се отбие всякакъв седимент, останал в спринцовката. За някои спринцовки е необходима 50 ml вода.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

STADA ARZNEIMITTEL AG
Stadastrasse 2-18, D-61118 Bad Vilbel
Германия



8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Ормус 20 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди: 20100720 / 08.11.2010

Ормус 40 mg стомашно-устойчиви капсули, твърди: 20100721 / 08.11.2010

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

08.11.2010 /19.03.2015

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

01/2017

