

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazole Medical Valley, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde
Esomeprazole Medical Valley, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Esomeprazole Medical Valley, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 22,25 mg ezomeprazolu magnezowego trójwodnego w ilości odpowiadającej 20 mg ezomeprazolu.

Esomeprazole Medical Valley, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 44,5 mg ezomeprazolu magnezowego trójwodnego w ilości odpowiadającej 40 mg ezomeprazolu.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Esomeprazole Medical Valley, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 14 mg sacharozy.

Esomeprazole Medical Valley, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 28 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Esomeprazole Medical Valley, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Kapsułki z różowym wieczkiem i różowym korpusem, rozmiar 3 (długość: około 15 mm), zawierające peletki dojelitowe koloru białawego do ciemnokremowego.

Esomeprazole Medical Valley, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Kapsułki z białym wieczkiem i białym korpusem, rozmiar 2 (długość: około 17 mm), zawierające peletki dojelitowe koloru białawego do ciemnokremowego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esomeprazole Medical Valley wskazany jest u osób dorosłych w następujących przypadkach:

Choroba refluksowa przełyku (ang. *Gastroesophageal Reflux Disease*, GERD)

- Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- Długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom choroby
- Objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku (GERD)

W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu eradykacji *Helicobacter pylori* oraz

- Leczenie owrzodzeń dwunastnicy współistniejących z zakażeniem *Helicobacter pylori*
- Zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną przez *Helicobacter pylori*.

U pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe stosowanie NLPZ

- Leczenie owrzodzeń żołądka związanych z leczeniem NLPZ
- Zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy związanym ze stosowaniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka.

Długotrwałe leczenie po wlewach dożylnych zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona.

Produkt leczniczy Esomeprazole Medical Valley jest wskazany u młodzieży w wieku od 12 lat w następujących przypadkach:

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- Długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom choroby
- Objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku (GERD).

W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez *Helicobacter pylori*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Osoby dorosłe

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.

U pacjentów, u których zapalenie przełyku nie uległo wyleczeniu lub u których objawy utrzymują się, zaleca się dodatkowe 4 tygodnie leczenia.

- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom choroby

20 mg raz na dobę.

- objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku (GERD)

20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach stosowania, należy ponownie zbadać pacjenta. Po ustąpieniu objawów, w celu dalszej kontroli choroby można stosować 20 mg raz na dobę. W razie konieczności można stosować schemat przyjmowania doraźnego, czyli 20 mg raz na dobę, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych NLPZ, u których istnieje ryzyko wystąpienia wrzodów żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się późniejszej kontroli objawów z zastosowaniem schematu przyjmowania doraźnego.

*W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu eradykacji *Helicobacter pylori* oraz*

- leczenie owrzodzeń dwunastnicy współistniejących z zakażeniem *Helicobacter pylori* i zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną przez *Helicobacter pylori*

20 mg produktu leczniczego Esomeprazole Medical Valley z 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny przez 7 dni dwa razy na dobę.

U pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe stosowanie NLPZ

- leczenie owrzodzeń żołądka związanych z leczeniem NLPZ

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 20 mg raz na dobę. Czas trwania leczenia to 4-8 tygodni.

- zapobieganie owrzodzeniom żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka.

20 mg raz na dobę.

Długotrwałe leczenie po wlewach dożylnych, rozpoczynających leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych.

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po wlewach dożylnych, rozpoczynających leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona.

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Esomeprazole Medical Valley wynosi 40 mg dwa razy na dobę. Następnie, należy indywidualnie dostosować dawkę i kontynuować leczenie tak długo, jak to jest klinicznie wskazane. Z dostępnych danych klinicznych wynika, że u większości pacjentów, dawki od 80 mg do 160 mg są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować maksymalnej dawki dobowej większej niż 20 mg produktu leczniczego Esomeprazole Medical Valley (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.

U pacjentów, u których zapalenie przełyku nie uległo wyleczeniu lub u których objawy utrzymują się, zaleca się dodatkowe 4 tygodnie leczenia.

- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom choroby

20 mg raz na dobę.

- objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku (GERD)

20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach stosowania, należy ponownie zbadać pacjenta. Po ustąpieniu objawów, w celu dalszej kontroli choroby można stosować 20 mg raz na dobę.

Leczenie owrzodzeń dwunastnicy współistniejących z zakażeniem Helicobacter pylori

Wybierając odpowiednie leczenie skojarzone należy kierować się lokalnymi wytycznymi dotyczącymi oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale czasem do 14 dni) i zastosowania odpowiedniego leku przeciwbakteryjnego. Leczenie powinno odbywać się pod kontrolą lekarza.

Zalecane dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie
30-40 kg	Skojarzenie z dwoma antybiotykami: produkt leczniczy Esomeprazole Medical Valley 20 mg, amoksycylina 750 mg i klarytromycyna 7,5 mg/kg mc., podawane razem dwa razy na dobę przez tydzień.
≥40 kg	Skojarzenie z dwoma antybiotykami: produkt leczniczy Esomeprazole Medical Valley 20 mg, amoksycylina 1 g i klarytromycyna 500 mg, podawane razem dwa razy na dobę przez tydzień.

Sposób podawania

Podanie doustne. Kapsułki należy połykać w całości popijając płynem. Kapsulek nie należy żuć ani kruszyć. W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, można otworzyć kapsułkę, a jej zawartość rozproszyc w połowie szklanki niegazowanej wody. Nie należy stosować innych płynów, ponieważ otoczka, która zabezpiecza przed działaniem soku żołądkowego może zostać uszkodzona. Wypić płyn z peletkami natychmiast lub w ciągu 30 minut. Następnie, należy ponownie napełnić szklankę wodą do połowy i wypić. Peletek nie wolno żuć, ani rozgniatać.

W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połykać, kapsułkę można otworzyć i wymieszać peletki z wodą niegazowaną i podawać przez zgłębnik żołądkowy. Ważne jest, aby dokładnie sprawdzić, czy wybrana strzykawka i zgłębnik są odpowiednie. Instrukcja przygotowania i podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Ezomeprazolu nie należy stosować jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie wystąpienia jakichkolwiek objawów alarmujących (np. znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi lub smołowate stolce) oraz w przypadku podejrzenia lub stwierdzenia owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć nowotwór złośliwy, ponieważ leczenie ezomeprazolem może złagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie nowotworu.

Długotrwałe stosowanie

Pacjenci, u których stosuje się leczenie długotrwałe (szczególnie pacjenci leczeni dłużej niż rok), powinni pozostawać pod stałą kontrolą lekarską.

Stosowanie doraźne

Należy poinformować pacjentów, którzy przyjmują produkt leczniczy doraźnie, o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli charakter ich dolegliwości ulegnie zmianie.

Eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori*

W leczeniu mającym na celu eradykację zakażenia *Helicobacter pylori*, należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech stosowanych produktów leczniczych. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i dlatego, gdy stosowana jest terapia trójskładnikowa, należy wziąć pod uwagę przeciwwskazania i interakcje dla klarytromycyny, szczególnie u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4, takie jak cyzapryd.

Zakażenia przewodu pokarmowego

Leczenie produktami leczniczymi z grupy inhibitorów pompy protonowej może nieznacznie zwiększać

ryzyko zakażenia przewodu pokarmowego bakteriami z rodzaju *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Wchłanianie witaminy B₁₂

Ezomeprazol, podobnie jak wszystkie produkty lecznicze hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) z powodu hipo lub achlorhydrii. Należy brać to pod uwagę podczas długotrwałego leczenia u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami witaminy B₁₂ w organizmie lub z czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B₁₂.

Hipomagnezemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. *Proton Pump Inhibitors*, PPI) takimi jak ezomeprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok, zgłaszano przypadki ciężkiej hipomagnezemia. Mogą wówczas wystąpić ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz komorowe zaburzenia rytmu serca, przy czym mogą one rozwijać się powoli i zostać niezauważone. U większości pacjentów z hipomagnezemia objawy zmniejszają się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy stosują PPI jednocześnie z digoksyną lub innymi lekami, które mogą powodować hipomagnezemia (np. leki moczopędne), pracownicy opieki zdrowotnej powinni rozważyć wykonanie pomiaru stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia IPP i powtarzać go okresowo w trakcie leczenia.

Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (powyżej roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (ang. *Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus*, SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z bardzo rzadkimi przypadkami SCLE. Jeśli wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu leczniczego Ezomeprazole Medical Valley. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia jednym z inhibitorów pompy protonowej może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE po zastosowaniu innych inhibitorów pompy protonowej.

Skojarzenie z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ezomeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeśli skojarzenie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej zostanie uznane za nieuniknione, zaleca się ściśle monitorowanie kliniczne oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg ze 100 mg rytonawiru; nie należy stosować dawki większej niż 20 mg ezomeprazolu.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia ezomeprazolem należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwuje się interakcję pomiędzy klopidogrelem i ezomeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji jest niejasne. Jako środek ostrożności, należy odradzać jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i klopidogrelu.

W przypadku stosowania ezomeprazolu doraźnie, należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji z innymi produktami leczniczymi, z powodu zmiennego stężenia ezomeprazolu w osoczu. Patrz punkt 4.5.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *Severe Cutaneous Adverse Reactions*, SCARs)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs), takie jak rumień wielopostaciowy (ang. *Erythema Multiforme*, EM), zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson Syndrome*, SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. *Toxic Epidermal Necrolysis*, TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*, zespół DRESS), które mogą zagrażać życiu lub spowodować zgon, zgłaszano bardzo rzadko w związku z leczeniem ezomeprazolem.

Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ciężkiej reakcji skórnej typu EM/SJS/TEN/DRESS, a w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów wskazujących na taką reakcję, powinni oni natychmiast zasięgnąć porady lekarza.

Stosowanie ezomeprazolu należy przerwać natychmiast po wystąpieniu podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych. W razie konieczności, pacjent powinien zostać objęty dodatkową opieką medyczną/ścisłą kontrolą.

U pacjentów, u których wystąpiły reakcje typu EM/SJS/TEN/DRESS, nie należy wznawiać stosowania produktu leczniczego po ustąpieniu działań niepożądanych.

Sacharoza

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy - izomaltazy nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie ezomeprazolem na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Inhibitory proteazy

Zgłaszano przypadki interakcji omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteazy. Kliniczne znaczenie i mechanizm tych interakcji nie jest jeszcze znany. Zwiększone pH w żołądku podczas stosowania omeprazolu może mieć wpływ na wchłanianie inhibitorów proteazy. Inne możliwe mechanizmy związane są z hamowaniem CYP2C19.

W przypadku atazanawiru i nelfinawiru zgłaszano zmniejszenie stężenia tych leków w surowicy podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem i nie zaleca się ich jednoczesnego podawania. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem w dawce 300 mg i rytonawirem w dawce 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało znaczne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie AUC, C_{max} i C_{min} o około 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie wyrównywało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem w dawce 400 mg i rytonawirem w dawce 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30%, w porównaniu z ekspozycją obserwowaną w przypadku atazanawiru w dawce 300 mg i rytonawiru w dawce 100 mg raz na dobę bez omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) powodowało zmniejszenie średniego AUC, C_{max} i C_{min} nelfinawiru o 36-39%, a średnie AUC, C_{max} i C_{min}

farmakologicznie czynnego metabolitu M8 było zmniejszone o 75-92%. Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu, nie zaleca się jednoczesnego podawania z ezomeprazolem i atazanawirem (patrz punkt 4.4), a jednoczesne podawanie z ezomeprazolem i nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku sakwinawiru (stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem) zgłaszano zwiększenie stężenia sakwinawiru w surowicy (o 80-100%) podczas jednoczesnego leczenia omeprazolem (40 mg raz na dobę). Leczenie omeprazolem w dawce 20 mg raz na dobę nie wywierało wpływu na ekspozycję na darunawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem) oraz amprenawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem). Leczenie ezomeprazolem w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na amprenawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem lub bez niego). Leczenie omeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem).

Metotreksat

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej i metotreksatu, u niektórych pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu. Podczas stosowania metotreksatu w dużych dawkach należy rozważyć czasowe przerwanie stosowania ezomeprazolu.

Takrolimus

Zgłaszano, że jednoczesne podawanie ezomeprazolu zwiększa stężenie takrolimusu w surowicy. Zaleca się zwiększone kontrolowanie stężenia takrolimusu, jak również czynności nerek (klirens kreatyniny) i, w razie konieczności, dostosowanie dawki takrolimusu.

Produkty lecznicze, których wchłanianie jest zależne od pH

Zahamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku, występujące podczas leczenia ezomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej, może prowadzić do zmniejszenia lub zwiększenia wchłaniania produktów leczniczych, których wchłanianie jest zależne od pH w żołądku. Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zmniejszających kwaśność soku żołądkowego, wchłanianie produktów leczniczych, takich jak ketokonazol, itraconazol i erlotynib, może być zmniejszone, podczas gdy wchłanianie digoksyny może być zwiększone podczas stosowania ezomeprazolu. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych ochotników powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10% (do 30% u 2 na 10 ochotników). Rzadko zgłaszano toksyczność digoksyny. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania ezomeprazolu w dużych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku. Należy wówczas wzmocnić kontrolowanie działania terapeutycznego digoksyny.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność głównego izoenzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm - CYP2C19. Podawanie ezomeprazolu równocześnie z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu i konieczne może być zmniejszenie ich dawki. Należy to wziąć pod uwagę szczególnie w przypadku pacjentów stosujących ezomeprazol doraźnie.

Diazepam

Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powoduje zmniejszenie o 45% klirensu diazepam - substratu dla enzymu CYP2C19.

Fenytoina

Jednoczesne podawanie 40 mg ezomeprazolu pacjentom z padaczką powodowało zwiększenie o 13% minimalnego stężenia fenytoiny w osoczu. Zaleca się kontrolę stężenia fenytoiny w osoczu podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia ezomeprazolem.

Worykonazol

Omeprazol (40 mg raz na dobę) zwiększał C_{max} oraz AUC_t worykonazolu (substratu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

Cylostazol

Omeprazol i ezomeprazol działają jako inhibitory CYP2C19. Omeprazol, podawany w dawkach 40 mg zdrowym ochotnikom w badaniu skrzyżowanym (cross-over), zwiększał C_{max} i AUC cylostazolu odpowiednio o 18% i 26%, a jeden z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

Cyzapryd

U zdrowych ochotników, jednoczesne podanie 40 mg ezomeprazolu spowodowało zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (ang. *Area Under Curve*, AUC) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania ezomeprazolu ($t_{1/2}$) o 31%, ale nie spowodowało istotnego zwiększenia maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Nieznacznie wydłużony odstęp QT obserwowany po podaniu samego cyzaprydu nie ulegał dalszemu wydłużeniu, gdy cyzapryd podawano w skojarzeniu z ezomeprazolem (patrz również punkt 4.4).

Warfaryna

Jednoczesne podawanie 40 mg ezomeprazolu pacjentom przyjmującym warfarynę w badaniach klinicznych wykazało, że wartości czasu krzepnięcia mieściły się w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu zgłoszono kilka pojedynczych przypadków podwyższonego wskaźnika INR o znaczeniu klinicznym podczas jednoczesnego stosowania z ezomeprazolem. Zaleca się kontrolę parametrów krzepnięcia podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia ezomeprazolem u pacjentów leczonych jednocześnie warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny.

Klopidogrel

Wyniki badań z udziałem zdrowych ochotników wykazały interakcję farmakokinetyczną i farmakodynamiczną pomiędzy klopidogrelem (w dawce nasycającej wynoszącej 300 mg/w dawce podtrzymującej wynoszącej 75 mg na dobę) a ezomeprazolem (40 mg raz na dobę doustnie), prowadzącą do zmniejszenia ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu średnio o 40% i powodowało zmniejszenie maksymalnego hamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi średnio o 14%.

Podczas stosowania klopidogrelu razem ze stałymi dawkami ezomeprazolu 20 mg i kwasu acetylosalicylowego (ASA) 81 mg, u zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu o prawie 40%, w porównaniu z klopidogrelem stosowanym w monoterapii. Jednak, maksymalny poziom zahamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi u tych pacjentów był taki sam w grupie klopidogrelu, jak i w grupie stosującej klopidogrel w skojarzeniu z ezomeprazolem i ASA.

Dane na temat znaczenia klinicznego interakcji farmakokinetycznej/farmakodynamicznej (PK/PD) omeprazolu w zakresie poważnych zdarzeń sercowo naczyniowych, pochodzące zarówno z badań obserwacyjnych, jak i klinicznych, są niespójne. Jako środek ostrożności, należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i klopidogrelu (patrz punkt 4.4).

Badane produkty lecznicze bez interakcji o znaczeniu klinicznym

Amoksycylina i chinidyna

Ezomeprazol nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę amoksycyliny lub chinidyny.

Naproksen lub rofekoksyb

W krótkotrwałych badaniach klinicznych, z jednoczesnym zastosowaniem ezomeprazolu i naproksenu lub rofekoksybu, nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne ezomeprazolu

Produkty lecznicze hamujące aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Ezomeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z produktem leczniczym hamującym CYP3A4, klarytromycyną (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji (AUC) na ezomeprazol. Jednoczesne podawanie

esomeprazolu w skojarzeniu z produktami leczniczymi hamującymi CYP2C19 i CYP3A4, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol.

Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, worykonazol, zwiększał AUC_τ omeprazolu o 280%. Nie ma konieczności rutynowego dostosowania dawki ezomeprazolu w żadnym z tych przypadków. Należy jednak rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, u których wskazane jest długotrwałe leczenie.

Produkty lecznicze indukujące CYP2C19, CYP3A4

Zastosowanie leków indukujących CYP2C19, CYP3A4 lub oba wymienione cytochromy (takich jak ryfampicyna i ziele dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w osoczu poprzez zwiększenie jego metabolizmu.

Dzieci i młodzież

Badania interakcji lekowych przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300 -1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że ezomeprazol wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka. Dane dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu u większej grupy kobiet w ciąży, uzyskane z badań epidemiologicznych, świadczą o tym, że nie wywołuje on wad rozwojowych lub działa szkodliwie na płód. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu mieszaniny racemicznej na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w razie przepisywania produktu leczniczego kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo czy ezomeprazol przenika do mleka ludzkiego. Brak wystarczających danych dotyczących wpływu ezomeprazolu na noworodki/niemowlęta karmione piersią. Nie należy stosować ezomeprazolu podczas karmienia piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej omeprazolu, podawanej doustnie, nie wykazują wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność do prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ezomeprazol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie takich działań niepożądanych, jak zawroty głowy (niezbyt często) i niewyraźne widzenie (rzadko) (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią one u pacjenta, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie badań klinicznych (oraz po wprowadzeniu do obrotu) najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności. Dodatkowo, profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych postaci farmaceutycznych, wskazań do stosowania, grup wiekowych i populacji pacjentów. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie badań klinicznych ezomeprazolu oraz wprowadzeniu do obrotu zidentyfikowano lub

podjezwano wystąpienie następujących działań niepożądanych. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od dawki. Wymienione działania niepożądane zostały podzielone w zależności od częstości występowania: bardzo często > 1/10; często $\geq 1/100$ do < 1/10; niezbyt często $\geq 1/1000$ do < 1/100; rzadko $\geq 1/10000$ do < 1/1000; bardzo rzadko < 1/10000; częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczyńioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Obrzęki obwodowe
	Rzadko	Hiponatremia
	Częstość nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia może być związana z hipokalcemią; hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsensowność
	Rzadko	Pobudzenie, stan splątania, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
	Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
	Częstość nieznana	Mikroskopowe zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych
	Rzadko	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
	Rzadko	Łysienie, nadwrażliwość na światło
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa- Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (zespół DRESS)
	Częstość nieznana	Podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	Bóle stawów, bóle mięśni

	Bardzo rzadko	Oslabienie mięśni
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek; u niektórych pacjentów śródmiąższowemu zapaleniu nerek towarzyszyła niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Złe samopoczucie, nasilone pocenie się

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące zamierzonego przedawkowania są ograniczone. Po przyjęciu dawki 280 mg obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały żadnych niepokojących objawów. Nie jest znane specyficzne antidotum. Ezomeprazol bardzo silnie wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo eliminowany z organizmu podczas dializy. Tak jak w każdym przypadku przedawkowania, konieczne jest zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w zaburzeniach wydzielania kwasu solnego, inhibitory pompy protonowej
Kod ATC: A02BC05.

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu. Zmniejsza wydzielanie kwasu w żołądku poprzez specyficzny ukierunkowany mechanizm działania. Ezomeprazol jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Właściwości farmakodynamiczne obydwu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

Mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych w komórkach okładzinowych żołądka, gdzie jest przekształcany do czynnej postaci, która hamuje aktywność enzymu pompy protonowej - H⁺, K⁺ -ATP-azy. W ten sposób hamowane jest podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu w żołądku.

Działanie farmakodynamiczne

Po doustnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg, początek działania występuje w ciągu jednej godziny. Po wielokrotnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę przez 5 dni, zmniejsza się maksymalne wydzielanie kwasu solnego, po stymulacji pentagastryną o 90%. Pomiar

wykonano 6-7 godzin po podaniu leku w piątym dniu leczenia.

U pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku, po 5 dniach podawania ezomeprazolu doustnie w dawce 20 mg lub 40 mg, wartość pH w żołądku utrzymywała się powyżej 4, odpowiednio przez 13 i 17 godzin w ciągu doby. Odsetek pacjentów, u których wartość pH soku żołądkowego była większa od 4 przez co najmniej 8, 12 lub 16 godzin, wynosił odpowiednio: pacjenci leczeni ezomeprazolem w dawce 20 mg na dobę - 76%, 54% i 24%; pacjenci leczeni ezomeprazolem w dawce 40 mg na dobę - 97%, 92% i 56%.

Posługując się AUC jako zastępczym parametrem dla stężeń w osoczu, wykazano związek między hamowaniem wydzielania kwasu, a ekspozycją na ezomeprazol.

Zagojenie zmian związanych z refluksowym zapaleniem przełyku uzyskuje się u około 78% pacjentów leczonych przez cztery tygodnie ezomeprazolem w dawce 40 mg na dobę i u 93% pacjentów po leczeniu taką samą dawką przez osiem tygodni.

Podawanie ezomeprazolu w dawce 20 mg dwa razy na dobę jednocześnie z odpowiednimi antybiotykami przez tydzień, prowadzi do wyleczenia zakażenia *Helicobacter pylori* u około 90% pacjentów.

W niepowikłanej chorobie wrzodowej dwunastnicy, po tygodniowym leczeniu w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori*, nie ma konieczności stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu, w celu uzyskania zagojenia wrzodu oraz ustąpienia objawów.

W randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem wrzodowym, sklasyfikowanym jako stopień Ia (9%), Ib (43%), IIa (38%) lub IIb (10%) w skali Forresta, zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej ezomeprazol w postaci roztworu do infuzji (n = 375) lub do grupy otrzymującej placebo (n = 389). Po hemostazie endoskopowej pacjenci otrzymywali albo 80 mg ezomeprazolu w infuzji dożylniej przez 30 minut, po czym następowała ciągła infuzja w tempie 8 mg na godzinę, albo placebo przez 72 godziny. Po wstępnym okresie 72 godzin, wszyscy pacjenci otrzymywali w układzie otwartym doustnie 40 mg ezomeprazolu przez 27 dni w celu zobojętniania kwasów. W ciągu 3 dni, ponowne krwawienie wystąpiło u 5,9% pacjentów z grupy leczonej ezomeprazolem, w porównaniu do 10,3% pacjentów w grupie otrzymującej placebo. W ciągu 30 dni po terapii występowanie ponownego krwawienia w grupie leczonej ezomeprazolem wyniosło 7,7%, w porównaniu do 13,6% w grupie otrzymującej placebo.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrz żołądka. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

U dorosłych pacjentów jak i u dzieci, podczas długotrwałego stosowania ezomeprazolu, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL (ang. *enterochromaffin-like cells*), spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Zjawisko to uważa się za nieistotne klinicznie.

Podczas długotrwałego leczenia lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku, nieznacznie zwiększa się częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu. Są one łagodne i wydają się być przemijające.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego spowodowana różnymi czynnikami, łącznie z lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej, powoduje zwiększenie liczby bakterii w żołądku, które normalnie występują w przewodzie pokarmowym. Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może powodować nieznacznie zwiększone ryzyko zakażeń pokarmowych wywołanych bakteriami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* oraz prawdopodobnie również *Clostridium difficile* u pacjentów

hospitalizowanych.

Skuteczność kliniczna

W dwóch badaniach klinicznych z ranitydyną jako aktywnym komparatorem, wykazano, że ezomeprazol jest skuteczniejszy w leczeniu wrzodów żołądka u pacjentów przyjmujących NLPZ, w tym działające selektywnie na COX-2.

W dwóch badaniach klinicznych z placebo jako komparatorem, ezomeprazol był skuteczniejszy niż placebo w zapobieganiu wrzodom żołądka i dwunastnicy u pacjentów (w wieku > 60 lat i (lub) z chorobą wrzodową w wywiadzie) przyjmujących NLPZ, w tym działające selektywnie na COX-2.

Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku < 1. roku życia do 17 lat) z GERD, leczonych PPI przez długi czas, u 61% dzieci wystąpiła niewielkiego stopnia hiperplazja komórek ECL o nieznanym znaczeniu klinicznym i bez rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka lub rakowiaka.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ezomeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu i jest podawany doustnie w postaci peletek odpornych na jego działanie. Konwersja do izomeru R *in vivo* nie ma znaczenia klinicznego. Ezomeprazol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 do 2 godzin od jego podania. Całkowita biodostępność, po jednorazowym podaniu dawki 40 mg, wynosi 64% i zwiększa się do 89% po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Dla dawki 20 mg ezomeprazolu wartości te wynoszą odpowiednio 50 i 68%. Przyjmowanie pokarmu opóźnia i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu. Nie ma to jednak istotnego wpływu na działanie ezomeprazolu na kwaśność soku żołądkowego.

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji ezomeprazolu u zdrowych ochotników wynosi w stanie stacjonarnym około 0,22 L/kg masy ciała. Ezomeprazol w 97% wiąże się z białkami osocza.

Metabolizm

Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izomeru CYP2C19, biorącego udział w przemianie ezomeprazolu do hydroksyloowanych i desmetylowanych metabolitów. Pozostała część leku jest metabolizowana przez inny, specyficzny izoenzym - CYP3A4, biorący udział w powstawaniu sulfonowej pochodnej ezomeprazolu, będącej głównym metabolitem w osoczu.

Eliminacja

Dane podane poniżej dotyczą głównie farmakokinetyki leku u pacjentów z prawidłową aktywnością enzymu CYP2C19, tzw. szybko metabolizujących.

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 L na godzinę po jednorazowym podaniu i około 9 L na godzinę po wielokrotnym podaniu. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji, po wielokrotnym podaniu raz na dobę, wynosi około 1,3 godziny. Ezomeprazol podawany raz na dobę był całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek i nie obserwowano jego kumulacji.

Główne metabolity ezomeprazolu nie wpływają na wydzielanie kwasu w żołądku. Prawie 80% dawki ezomeprazolu podanego doustnie, wydalane jest w postaci metabolitów z moczem, a pozostała część z kałem. W moczu wykrywa się mniej niż 1% leku w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetykę ezomeprazolu badano w dawkach do 40 mg dwa razy na dobę. Pole pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu leku. Zjawisko to jest zależne od dawki i ma charakter nieliniowy. Zależność od dawki i czasu wynika

ze zmniejszonego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę oraz zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem aktywności izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego sulfonowany metabolit.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby wolno metabolizujące

Okolo $2,9 \pm 1,5\%$ populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. Jest to związane z brakiem aktywności enzymu CYP2C19. U tych pacjentów metabolizm ezomeprazolu jest prawdopodobnie głównie katalizowany przez CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, u pacjentów wolno metabolizujących, powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia od czasu była mniej więcej o 100% większa niż u pacjentów z aktywnością enzymu CYP2C19 (szybko metabolizujących). Najwyższe średnie stężenie w osoczu było większe o około 60%. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Płeć

Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg ezomeprazolu powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Takiej zależności nie zaobserwowano po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, metabolizm ezomeprazolu może być spowolniony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby szybkość metabolizmu zmniejsza się, czego skutkiem jest 2-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu. W związku z tym, pacjentom z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy podawać dawki większej niż 20 mg na dobę. Podczas podawania raz na dobę nie obserwowano kumulacji ezomeprazolu lub jego głównych metabolitów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W mechanizmie eliminacji nerkowej wydalone są metabolity ezomeprazolu, ale nie sam ezomeprazol, dlatego nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku (71-80 lat) metabolizm ezomeprazolu nie zmienia się znacząco.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat:

U młodzieży w wieku od 12 do 18 lat, po wielokrotnym podaniu dawki 20 mg i 40 mg ezomeprazolu, całkowita ekspozycja (AUC) oraz czas potrzebny to osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu (t_{max}) nie różniły się od wartości u dorosłych dla obydwu stosowanych dawek ezomeprazolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale które wystąpiły u zwierząt przy podaniu podobnej dawki jak u ludzi i mogą być istotne w praktyce klinicznej, to: w badaniach dotyczących działania rakotwórczego, przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną, obserwowano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w żołądku. U szczurów działanie to było związane z przewlekłą, znaczną hipergastrynemią, wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu w żołądku i obserwowane było po długotrwałym leczeniu lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Sacharoza, ziarenka (zawierające sacharozę i skrobię kukurydzianą)

Hypromeloza

Talk

Polisorbat 80

Hydroksypropyloceluloza

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30% (zawierający dodecylu siarczan sodu i polisorbat 80)

Trietylu cytrynian

Oślonka kapsułki:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)

Żelaza tlenek czerwony (E 172) (tylko w składzie dawki 20 mg)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres ważności po pierwszym otwarciu butelki: 2 miesiące.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Esomeprazole Medical Valley, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde jest dostępny w następujących opakowaniach:

- Blistry z folii OPA/Aluminium PVC/Aluminium, w pudełkach tekturowych zawierających 7, 14, 28, 30, 35, 50, 56 lub 60 kapsułek.
- Butelka z HDPE (polietylen o dużej gęstości) z zakrętką z PP z wbudowanym środkiem pochłaniającym wilgoć z żelu krzemionkowego, zawierająca 62 kapsułki.
Butelka HDPE o pojemności 100 mL – 62 kapsułki.

Produkt leczniczy Esomeprazole Medical Valley, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde jest dostępny w następujących opakowaniach:

- Blistry z folii OPA/Aluminium PVC//Aluminium, w pudełkach tekturowych zawierających 7, 14, 28, 30, 35, 50, 56 lub 60 kapsułek.
- Butelka z HDPE (polietylen o dużej gęstości) z zakrętką z PP z wbudowanym środkiem pochłaniającym wilgoć z żelu krzemionkowego, zawierająca 62 kapsułki.
Butelka HDPE o pojemności 100 mL – 62 kapsułki.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

Podawanie przez zgłębnik nosowo-żołądkowy (PUR lub silikonowy) o rozmiarze 8 French

1. Otworzyć kapsułkę i wsypać peletki do odpowiedniej strzykawki, a następnie napełnić strzykawkę około 50 mL wody.
2. Zaleca się użycie zgłębników wykonanych z PUR lub silikonu. Nie należy używać zgłębników wykonanych z PCV, ponieważ stwierdzono przyleganie peletek do powierzchni zgłębników z PCV, co prowadziło do zmniejszonego odzysku dawki leku na końcu zgłębnika.
3. Niezwłocznie po dodaniu wody potrząsnąć strzykawką, aby równomiernie rozprowadzić peletki w całej zawieszynie.
4. Odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do góry i sprawdzić czy nie jest ona zatkana.
5. Połączyć końcówki zgłębnika i strzykawki, trzymając strzykawkę skierowaną do góry.
6. Potrząsnąć strzykawką i odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu. Natychmiast podać 5 do 10 mL do zgłębnika. Po podaniu odwrócić strzykawkę końcówką do góry i wstrząsnąć (należy trzymać strzykawkę końcówką do podawania do góry tak, aby uniknąć jej zatkania).
7. Odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu i natychmiast podać kolejne 5 do 10 mL do zgłębnika. Należy powtarzać te czynności aż do całkowitego opróżnienia strzykawki.
8. Jeśli to konieczne, napełnić strzykawkę 10 mL wody i powtórzyć czynność opisaną w punkcie 5 tak, aby usunąć osad, który mógł pozostać w strzykawce. W przypadku stosowania niektórych rodzajów zgłębników, może być konieczne dodanie 50 mL wody.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Medical Valley Invest AB
Brädgårdsvägen 28
236 32 Höllviken
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Esomeprazole Medical Valley, 20 mg

Pozwolenie nr:

Esomeprazole Medical Valley, 40 mg

Pozwolenie nr:

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO