

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Zoleprin, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 20 mg esomeprazolu (*Esomeprazolum*), w postaci esomeprazolu magnezowego dwuwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: sacharoza 28,46 - 32,56 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

Kapsułka w kolorze jasnoróżowym; kapsułki zawierają peletki koloru białego do prawie białego. Rozmiar kapsułki numer 3.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Zoleprin stosowany jest u dorosłych w leczeniu:

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

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku;
- zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku;
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

#### **Eradykacja *Helicobacter pylori* w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym oraz:**

- leczenie owrzodzenia dwunastnicy współistniejącego z zakażeniem *Helicobacter pylori*
- zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori*.

#### **Leczenie pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ):**

- leczenie owrzodzenia związanego z leczeniem NLPZ;
- zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka.

#### **Przedłużone leczenie po podaniu esomeprazolu we wlewie dożylnym rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych**

#### **Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona**

Zoleprin, kapsułki jest wskazany do stosowania u młodzieży w wieku od 12 lat w leczeniu:

#### **Choroba refluksowa przełyku (GERD)**

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

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

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Dorośli

##### **Choroba refluksowa przełyku (GERD):**

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku  
40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.  
U pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku lub, u których utrzymują się objawy, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie.
- zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku  
20 mg raz na dobę.
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)  
U pacjentów, u których wykluczono zapalenie błony śluzowej przełyku stosuje się 20 mg raz na dobę. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach, pacjent powinien być poddany dalszym badaniom. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg raz na dobę. Ddawka 20 mg raz na dobę może być stosowana doraźnie, w razie konieczności. U pacjentów leczonych NLPZ, u których występuje ryzyko owrzodzenia żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się podawania doraźnego w przypadku nawrotu dolegliwości.

##### **Eradykacja *Helicobacter pylori* w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym oraz:**

- leczenie owrzodzenia dwunastnicy współistniejącego z zakażeniem *Helicobacter pylori*
- zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego, u pacjentów z chorobą wrzodową spowodowaną zakażeniem *Helicobacter pylori*  
Zoleprin, 20 mg z amoksycyliną 1 g i klarytromycyną 500 mg, wszystkie leki należy przyjmować dwa razy na dobę przez 7 dni.

##### **U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia NLPZ:**

- leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ: zazwyczaj stosowana dawka to 20 mg raz na dobę przez 4 do 8 tygodni.
- zapobieganie owrzodzeniu żołądka i dwunastnicy, związanemu z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka: 20 mg raz na dobę.

##### **Przedłużone leczenie po podaniu esomeprazolu we wlewie dożylnym rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych**

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po podaniu esomeprazolu we wlewie dożylnym rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych.

##### **W leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona**

Zalecana dawka początkowa to 40 mg produktu Zoleprin dwa razy na dobę. Następnie dawka powinna być ustalona indywidualnie, a leczenie kontynuowane tak długo dopóki istnieją wskazania kliniczne. Z dostępnych badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów, dawki od 80 mg do 160 mg esomeprazolu na dobę są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

### Szczególne grupy pacjentów

### **Zaburzenia czynności nerek**

U pacjentów z niewydolnością nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, podczas stosowania produktu Zoleprin należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

### **zaburzenia czynności wątroby**

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować dawki większej niż 20 mg (patrz punkt 5.2).

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu Zoleprin u pacjentów w podeszłym wieku.

### **Młodzież i dzieci**

#### **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 nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku, lub u których objawy utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie.

- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku

20 mg raz na dobę.

- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

20 mg raz na dobę u pacjentów, u których nie występuje zapalenie przełyku. U pacjentów, u których objawy nie ustąpiły po 4 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę w celu wykrycia innej, możliwej przyczyny dolegliwości. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg raz na dobę.

#### **Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter pylori***

Przy wyborze odpowiedniego leczenia skojarzonego należy uwzględnić oficjalne krajowe, regionalne i lokalne wytyczne dotyczące oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale niekiedy do 14 dni) oraz właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Leczenie powinno przebiegać pod kontrolą specjalisty.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

Masa ciała 30 - 40 kg: W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: produkt leczniczy Zoleprin 20 mg, amoksycylina 750 mg i klarytromycyna w dawce 7,5 mg/kg masy ciała, wszystkie leki podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień.

Masa > 40 kg: W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: produkt leczniczy Zoleprin 20 mg, amoksycylina 1 g i klarytromycyna 500 mg, wszystkie leki podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień.

#### **Dzieci w wieku poniżej 12 lat**

Produktu Zoleprin nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie ma danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej.

#### **Sposób podania**

Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą. Kapsulek nie należy żuć ani kruszyć.

W przypadku trudności z połykaniem, kapsułkę można otworzyć i wymieszać peletki w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy stosować żadnego innego płynu, ponieważ otoczka, która zabezpiecza przed działaniem soku żołądkowego może zostać uszkodzona. Tak przygotowaną

mieszanie wody z peletkami należy wypić natychmiast lub w ciągu 30 minut od przygotowania. Następnie ponownie napełnić szklanek wodą do połowy i wypić. Peletek nie należy żuć ani kruszyć.

Jeśli pacjent nie może samodzielnie połykać, kapsułkę można otworzyć i wymieszać peletki z wodą niegazowaną, a następnie podać przez zgłębnik do żołądka. Należy upewnić się, czy do podania leku została wybrana właściwa strzykawka i zgłębnik (Do przygotowania i podawania instrukcji patrz punkt 6.6.).

Nie należy zjadać środka osuszającego dołączonego do opakowania.

### 4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na esomeprazol, podstawione benzoimidazole lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Esomeprazolu nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

U pacjentów z podejrzeniem lub rozpoznaniem choroby wrzodowej żołądka i w razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (takich jak: znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi, smoliste stolce), należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, gdyż leczenie produktem Zoleprin może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

#### *Stosowanie długotrwałe*

Pacjenci przyjmujący produkt Zoleprin długotrwałe (szczególnie leczenie dłużej niż rok), powinni pozostawać pod regularną kontrolą lekarską.

#### *Stosowanie doraźne*

Pacjentów przyjmujących produkt Zoleprin doraźnie należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli charakter dolegliwości ulegnie zmianie.

#### *Eradykacja Helicobacter pylori*

Przepisując esomeprazol w celu wyeliminowania zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*, należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech stosowanych leków. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem CYP3A4, dlatego należy wziąć pod uwagę możliwe przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny, w razie, gdy trójskładnikowa terapia stosowana jest u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki metabolizowane przez CYP3A4, jak np. cyzapryd.

#### *Zakażenia przewodu pokarmowego*

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może powodować nieznacznie zwiększone ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego, takimi bakteriami jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

#### *Wchłanianie witaminy B12*

Esomeprazol, jak wszystkie produkty blokujące wydzielanie kwasów, może zmniejszyć wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalamina) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy to uwzględnić u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami ustrojowymi lub czynnikami ryzyka zmniejszonej absorpcji witaminy B12 podczas długotrwałej terapii.

#### *Hipomagnezemia*

Ciężką hipomagnezemię odnotowano u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (PPI), jak esomeprazol przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok. Ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu mogą wystąpić, ale mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i zostać przeoczone. U pacjentów z najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia zmniejszyła się po

uzupełnieniu niedoborów magnezu i przerwaniu stosowania inhibitorów pompy protonowej. U pacjentów u których planuje się długotrwałe leczenie lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej z digoksyną lub lekami, które mogą spowodować hipomagnezemię (np. leki moczopędne), pracownicy służby zdrowia powinni rozważyć pomiar stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia PPI i okresowo podczas leczenia.

#### *Ryzyko złamań*

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli są stosowane w dużych dawkach i przez długie okresy (> 1 rok), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych uznanych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko złamania o 10-40%. Może to być również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z grupy ryzyka osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi i przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D i wapnia.

#### *Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)*

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się 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 Zoleprin. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### *Stosowanie w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi*

Nie zaleca się podawania esomeprazolu jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednocześnie podawanie atazanawiru i inhibitora pompy protonowej jest konieczne, zaleca się dokładną kontrolę kliniczną wraz ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg podawanego ze 100 mg rytonawiru. Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg esomeprazolu na dobę.

Esomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Podczas rozpoczęcia lub zakończenia leczenia esomeprazolem, należy rozważyć możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwowano interakcje między kłopidogrelem i esomeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest pewne. Jako środek ostrożności, nie należy stosować jednocześnie esomeprazolu i kłopidogrelu.

Stosując esomeprazol doraźnie, należy zwrócić uwagę na zmienne stężenie esomeprazolu w osoczu i związane z tym możliwe interakcje z innymi lekami. Patrz punkt 4.5.

#### *Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych*

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć należy przerwać leczenie Zoleprinem a 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.

#### *Sacharoza*

Produkt Zoleprin zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

## **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

### **Wpływ esomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych leków**

### *Inhibitory proteazy*

Zgłaszano przypadki interakcji omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteazy. Kliniczne znaczenie i mechanizm, poza zgłoszonymi przypadkami takich interakcji, nie są jeszcze znane. Zwiększone pH soku żołądkowego podczas przyjmowania omeprazolu może zaburzać wchłanianie inhibitorów proteazy. Innym możliwym mechanizmem interakcji jest oddziaływanie poprzez hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19.

Obserwowano zmniejszone stężenie atazanawiru i nelfinawiru w surowicy podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem. Dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania atazanawiru i nelfinawiru z omeprazolem. U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) oraz atazanawiru (w dawce 300 mg) i rytonawiru (w dawce 100 mg) powodowało znaczące zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  mniej więcej o 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie wyrównywało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) oraz atazanawiru (w dawce 400 mg) i rytonawiru (w dawce 100 mg) powodowało zmniejszenie ekspozycji o około 30% na atazanawir w porównaniu do narażenia obserwowanego podczas podawania 300 mg atazanawiru i 100 mg rytonawiru raz na dobę bez 20 mg omeprazolu raz na dobę. Jednoczesne podawanie z omeprazolem (40 mg raz na dobę) powodowało zmniejszenie średniego AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  nelfinawiru o 36-39% oraz zmniejszenie średniego AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  farmakologicznie aktywnego metabolitu M8 o 75-92%. Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i esomeprazolu, jednoczesne podawanie atazanawiru i esomeprazolu nie jest zalecane, natomiast jednoczesne podawanie esomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane.

Dla sakwinawiru (podawanego z rytonawirem) obserwowano zwiększenie stężenia w surowicy (80-100%) podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem (40 mg raz na dobę). Podawanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na darunawir (przyjmowany jednocześnie z rytonawirem) i amprenawir (przyjmowany jednocześnie z rytonawirem). Podawanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na amprenawir (przyjmowany jednocześnie z rytonawirem lub bez). Podawanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (przyjmowany jednocześnie z rytonawirem).

### *Metotreksat*

Podczas podawania metotreksatu jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej (PPI), u niektórych pacjentów zgłaszano zwiększenie stężenia metotreksatu. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie czasowego wstrzymania stosowania esomeprazolu.

### *Takrolimus*

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z esomeprazolem. Należy uważnie kontrolować stężenie takrolimusu oraz czynność nerek (klirens kreatyniny) i w razie potrzeby dostosowywać dawkę takrolimusu.

### *Leki, których wchłanianie zależy od pH*

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego podczas leczenia esomeprazolem może wpływać na zwiększenie lub zmniejszenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od kwasności soku żołądkowego. Podczas leczenia esomeprazolem, podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego lub leków zobojętniających, może się zmniejszać wchłanianie ketokonazolu i itrakonazolu i zwiększyć absorbcję digoksyny z przewodu pokarmowego. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych osób zwiększa biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u dwóch z dziesięciu osób). Rzadko zgłaszano toksyczność digoksyny. Jednakże, należy zachować ostrożność podczas stosowania esomeprazolu w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku. Należy uważnie kontrolować działanie terapeutycznie digoksyny.

### *Leki metabolizowane przez izoenzym CYP2C19*

Esomeprazol hamuje aktywność głównego izoenzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm - CYP2C19. Podawanie esomeprazolu równocześnie z lekami metabolizowanymi przez ten izoenzym, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Konieczne może być w związku z tym zmniejszenie dawek tych leków. Należy to wziąć pod uwagę szczególnie w przypadku pacjentów stosujących esomeprazol doraźnie.

#### *Diazepam*

Jednoczesne podanie esomeprazolu w dawce 30 mg powoduje zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu - substratu dla izoenzymu CYP2C19.

#### *Fenytoina*

U pacjentów z padaczką leczonych fenytoiną, jednoczesne podanie esomeprazolu w dawce 40 mg powoduje zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. W związku z tym, zaleca się oznaczanie stężenia fenytoiny w osoczu, w momencie rozpoczynania, jak i po zakończeniu leczenia esomeprazolem.

#### *Worykonazol*

Omeprazol stosowany w dawce 40 mg raz na dobę zwiększał  $C_{max}$  i AUC worykonazolu (substratu dla CYP2C19)  $t_r$  odpowiednio o 15% i 41%.

#### *Cilostazol*

Omeprazol, tak jak esomeprazol, jest inhibitorem CYP2C19. W badaniu skrzyżowanym omeprazol podawany w dawce 40 mg zdrowym pacjentom powodował zwiększenie wartości  $C_{max}$  i AUC cilostazolu odpowiednio o 18% i 26%, a jednego z jego aktywnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

#### *Cyzapryd*

Podanie zdrowym ochotnikom esomeprazolu w dawce 40 mg jednocześnie z cyzaprydem powodowało zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu w osoczu od czasu (ang. area under the curve, AUC) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania esomeprazolu ( $t_{1/2}$ ) o 31%. Nie obserwowano istotnego zwiększenia maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Stosowanie samego cyzaprydu powoduje niewielkie wydłużenie odcinka QT. Jednoczesne zastosowanie esomeprazolu i cyzaprydu nie powoduje dodatkowo wydłużenia odcinka QT (patrz także punkt 4.4).

#### *Warfaryna*

W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania esomeprazolu w dawce 40 mg na dobę u pacjentów leczonych warfaryną, wartości czasu krzepnięcia były w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak podczas stosowania klinicznego esomeprazolu, zaobserwowano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany). W związku z tym, zaleca się kontrolowanie współczynnika INR w trakcie rozpoczynania i kończenia podawania esomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny.

#### *Klopidogrel*

Wyniki badań u zdrowych pacjentów wykazały farmakokinetyczno (PK)/farmakodynamiczne (PD) interakcje pomiędzy klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg/dobowa dawka podtrzymująca 75 mg) i esomeprazolem (40 mg na dobę doustnie), powodujące zmniejszenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu średnio o 40% oraz prowadzące do zmniejszenia maksymalnego zahamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi średnio o 14%.

W badaniu klinicznym u zdrowych pacjentów stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu niemal o 40%, gdy podawano stałe dawki esomeprazolu 20 mg i kwasu acetylosalicylowego (ASA) 81 mg jednocześnie z klopidogrelem, w porównaniu z ekspozycją tylko na sam klopidogrel. Jednak maksymalne zahamowanie (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi u tych pacjentów było takie samo w obu powyższych grupach.

Dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD esomeprazolu w zakresie ciężkich zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, pochodzące z badań obserwacyjnych i klinicznych są niespójne. Ze względów bezpieczeństwa nie należy stosować esomeprazolu i kłopidogrelu jednocześnie.

Badane leki bez klinicznie istotnych interakcji

#### *Amoksylicyna i chinidyna*

Esomeprazol nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę amoksylicyny lub chinidyny.

#### *Naproxen i rofekoksyb*

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

### **Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne esomeprazolu**

#### *Produkty lecznicze hamujące CYP2C19 i/lub CYP3A4*

Esomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie esomeprazolu z lekiem hamującym CYP3A4 (klarytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę), powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na esomeprazol (AUC). Jednoczesne podawanie esomeprazolu w skojarzeniu z lekami hamującymi izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na esomeprazol.

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

#### *Leki indukujące CYP2C19 i CYP3A4*

Leki, które indukują izoenzymy CYP2C19 lub CYP3A4 lub oba (takich jak ryfampicyna i ziele dziurawca zwyczajnego) może prowadzić do zmniejszenia stężenia esomeprazolu w surowicy przez zwiększenie metabolizmu esomeprazolu.

#### **Dzieci i młodzież**

Badania interakcji przeprowadzono jedynie na osobach dorosłych.

### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

#### Ciąża

Dane kliniczne dotyczące zastosowania esomeprazolu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Dane dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu u większej grupy kobiet w okresie ciąży, uzyskane z badań epidemiologicznych, świadczą o tym, że nie ma on szkodliwego wpływu na rozwój płodu, ani nie uszkadza płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu esomeprazolu 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 kobietom w ciąży.

Umiarkowana liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (pomiędzy 300-1000 wyników ciąży) nie wskazuje na wpływ na powstawanie wad rozwojowych lub toksyczność esomeprazolu na płód lub nowonarodzone dziecko.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu esomeprazolu w odniesieniu do toksyczności reprodukcyjnej (patrz punkt 5.3).

#### Karmienie piersią



Brak danych na temat przenikaniaesomeprazolu do mleka kobiet karmiących piersią. Brak jest dostatecznych informacji dotyczących wpływuesomeprazolu na nowonarodzone dzieci/niemowlęta. Dlatego nie należy podawać produktu Zoleprin kobietom karmiącym piersią.

#### Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej omeprazolu podawanej doustnie nie wskazują na jego wpływ na płodność (patrz punkt 5.3).

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

esomeprazol ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Notowano takie działania niepożądane, jak zawroty głowy (niezbyt często) i niewyraźne widzenie (rzadko) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia wymienionych działań niepożądanych pacjent nie powinien prowadzić pojazdów lub obsługiwać maszyn.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### *Podsumowanie profilu bezpieczeństwa*

Najczęściej notowanymi działaniami niepożądanymi w badaniach klinicznych (a także po wprowadzeniu produktu do obrotu) są ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności. Ponadto, profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych postaci farmaceutycznych, wskazań do stosowania, grup wiekowych i populacji pacjentów. Nie zidentyfikowano działań niepożądanych zależnych od dawki.

##### *Tabelaryczna lista działań niepożądanych*

W trakcie badań klinicznychesomeprazolu oraz podczas jego stosowania po wprowadzeniu do obrotu obserwowano lub podejrzewano wystąpienie wymienionych poniżej działań niepożądanych. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od dawki.

Wymienione działania niepożądane zostały podzielone w zależności od częstości występowania:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	Rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np.: gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna i (lub) wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Obrzęki obwodowe
	Rzadko	Hiponatremia
	Nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4): ciężka hipomagnezemia może mieć związek z hipokalcemią
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
	Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, halucynacje
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność

	Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności i (lub) wymioty
	Niezbyt często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, zakażenie grzybicze (kandydoza) przewodu pokarmowego
	Nieznana	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
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, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella).
	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 siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek; u niektórych pacjentów obserwowano jednocześnie 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  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące zamierzonego przedawkowania są ograniczone. Po dawce 280 mg obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg esomeprazolu nie powodowały żadnych niepokojących objawów.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla esomeprazolu. Esomeprazol 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 związanych z nadkwaśnością, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02B C05.

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

#### Mechanizm działania

Esomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych w komórkach okładzinowych żołądka. Jest tam 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.

#### Działania farmakodynamiczne

Po doustnym podaniu esomeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg, działanie występuje w ciągu jednej godziny. Esomeprazol podawany w dawce 20 mg raz na dobę przez 5 dni, zmniejsza 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 esomeprazolu 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 esomeprazolem w dawce 20 mg na dobę - 76%, 54% i 24%; pacjenci leczeni esomeprazolem 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 esomeprazol.

Zagojenie zmian związanych z refluksowym zapaleniem przełyku uzyskuje się u około 78% pacjentów leczonych przez 4 tygodnie esomeprazolem w dawce 40 mg na dobę i u 93% pacjentów po leczeniu taką samą dawką przez 8 tygodni.

Podawanie esomeprazolu 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 wyeliminowania zakażenia *Helicobacter pylori*, nie ma konieczności stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu w monoterapii, w celu uzyskania zagojenia wrzodu oraz ustąpienia objawów.

W randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z podwójnie ślełą 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 esomeprazol w postaci roztworu do wlewów (n = 375) lub do grupy otrzymującej placebo (n = 389). Po hemostazie endoskopowej pacjenci otrzymywali albo 80 mg esomeprazolu we wlewie dożylnym przez 30 minut, po czym następował ciągły wlew z szybkością 8 mg na godzinę, albo placebo przez 72 godziny. Po wstępnym okresie 72 godzin wszyscy pacjenci otrzymywali w badaniu otwartym doustnie 40 mg esomeprazolu przez 27 dni w celu zmniejszenia wydzielania kwasu. W ciągu 3 dni ponowne krwawienie wystąpiło u 5,9% pacjentów z grupy leczonej esomeprazolem w porównaniu do 10,3% pacjentów w grupie placebo. W ciągu 30 dni po terapii występowanie ponownego krwawienia w grupie leczonej esomeprazolem wyniosło 7,7% w porównaniu do 13,6% w grupie placebo.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. 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.

Zarówno u dzieci jak i dorosłych, podczas długotrwałego stosowania esomeprazolu, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL (komórki enterochromafinopodobne), spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Zmiany te wydają się nie mieć istotnego znaczenia klinicznego.

Podczas długotrwałego leczenia lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku, nieznacznie wzrasta 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*, a u pacjentów hospitalizowanych także *Clostridium difficile*.

#### Skuteczność kliniczna

W dwóch badaniach klinicznych, w których porównywano esomeprazol z ranitydyną, wykazano, że esomeprazol jest skuteczniejszy w leczeniu wrzodów żołądka u pacjentów przyjmujących NLPZ, w tym działających selektywnie na COX-2.

W dwóch badaniach klinicznych, esomeprazol 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 działających selektywnie na COX-2.

### Dzieci i młodzież

W badaniu u dzieci i młodzieży z chorobą refluksową przełyku (w wieku od <1 do 17 lat), leczonych długotrwale inhibitorami pompy protonowej, u 61% dzieci rozwinęła się niewielkiego stopnia hiperplazja komórek ECL o nieznanym znaczeniu klinicznym i bez rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka lub guzów nowotworowych.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Esomeprazol 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. Esomeprazol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 do 2 godzin od jego podania. Całkowita biodostępność leku, po jednorazowym podaniu dawki 40 mg wynosi 64% i zwiększa się do 89% po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Dla dawki 20 mg esomeprazolu wartości te wynoszą odpowiednio 50 i 68%.

Przyjmowanie pokarmu opóźnia i zmniejsza wchłanianie esomeprazolu. Nie ma to jednak istotnego wpływu na działanie esomeprazolu na kwaśność soku żołądkowego.

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Wydalenie

Dane podane poniżej dotyczą głównie farmakokinetyki leku u pacjentów z prawidłową aktywnością izoenzymu 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. Esomeprazol podawany raz na dobę był całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek i nie obserwowano jego kumulacji.

Główne metabolity esomeprazolu nie wpływają na wydzielanie kwasu w żołądku. Prawie 80% dawki esomeprazolu podanego doustnie, wydalone 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

Farmakokinetyka esomeprazolu była badana przy dawkach do 40 mg dwa razy na dobę. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu leku. Zjawisko to jest zależne od dawki i ma charakter nieliniowy po wielokrotnym podaniu leku. Zależność od dawki i czasu wynika ze zmniejszonego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę oraz zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem aktywności izoenzymu CYP2C19 przez esomeprazol i (lub) jego sulfonowany metabolit.

## Szczególne grupy pacjentów

### *Osoby wolno metabolizujące*

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

### *Płeć*

Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg esomeprazolu pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu 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 esomeprazolu.

### *Niewydolność wątroby*

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, metabolizm esomeprazolu może być spowolniony. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, szybkość metabolizmu zmniejsza się, czego skutkiem jest 2-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu w osoczu od czasu. W związku z tym maksymalna dawka u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby wynosi 20 mg na dobę. Podczas podawania raz na dobę, nie obserwowano kumulacji esomeprazolu lub jego głównych metabolitów.

### *Niewydolność nerek*

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

### *Osoby w podeszłym wieku*

U osób w podeszłym wieku (71-80 lat) metabolizm esomeprazolu 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 esomeprazolu, całkowita ekspozycja (AUC) oraz czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu ( $t_{max}$ ) nie różniły się od wartości u dorosłych dla obydwu stosowanych dawek esomeprazolu.

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjału karcynogennego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działania niepożądane niezaobserwowane w badaniach klinicznych, ale uwidocznione u zwierząt przy poziomie ekspozycji na lek podobnym do poziomu ekspozycji na lek w badaniach klinicznych i o podobnym znaczeniu do zastosowania klinicznego wymieniono poniżej:

W badaniach dotyczących działania rakotwórczego, przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną, zaobserwowano 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 u szczurów po długotrwałym leczeniu lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### Peletki:

Sacharoza, ziarenka (sacharoza i skrobia kukurydziana)  
Powidon K30  
Sodu laurylosiarczan  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3000  
Makrogol 6000  
Talk (E553b)  
Magnezu węglan, ciężki  
Polisorbat 80  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

#### Otoczka kapsułki:

Żelatyna (E441)  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

Blistry/Pojemnik HDPE: 2 lata.

Pojemnik HDPE: należy zużyć w ciągu 6 miesięcy po pierwszym otwarciu.

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

*Blistry z folii (OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium)*

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnej temperatury podczas przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

lub

*Blistry z folii (OPA/Aluminium/PVC +Aluminium)*

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

*Pojemnik HDPE*

Ten produkt leczniczy nie wymaga specjalnej temperatury podczas przechowywania.

Przechowywać w pojemniku szczelnie zamkniętym w celu ochrony przed wilgocią.

### 6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z folii (OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium) : 7,10,14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 lub 100 kapsułek dojelitowych, twardych w blistrach, w pudełku tekturowym.

lub

Blistry z folii (OPA/Aluminium/PVC +Aluminium) 7,10,14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 lub 100 kapsułek dojelitowych, twardych, w pudełku tekturowym.

Pojemnik HDPE z zamknięciem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć

98 kapsułek dojelitowych, twardych i kapsułka ze środkiem pochłaniającym wilgoć w pojemniku, w pudełku tekturowym. Nie należy jeść kapsułki, zawierającej środek pochłaniającej wilgoć umieszczonej w pojemniku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

#### **6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

##### *Podawanie przez zgłębnik do żołądka*

1. Otworzyć kapsułkę i włożyć peletki do odpowiedniej strzykawki. Napęlić strzykawkę około 25 ml wody i około 5 ml powietrza.  
W przypadku stosowania niektórych rodzajów zgłębnika należy wymieszać peletki z 50 ml wody, aby uniknąć zatkania nimi zgłębnika.
2. Niezwłocznie po dodaniu wody należy potrząsnąć strzykawką, aby peletki wymieszały się równomiernie.
3. Należy odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do góry i sprawdzić czy nie jest ona zatkana.
4. Połączyć końcówki zgłębnika i strzykawki, trzymając strzykawkę skierowaną do góry.
5. Należy potrząsnąć strzykawką i odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu. Natychmiast podać 5 do 10 ml do zgłębnika. Po podaniu należy odwrócić strzykawkę końcówką do góry i wstrząsnąć (należy trzymać strzykawkę końcówką do podawania do góry tak, aby uniknąć jej zatkania).
6. Należy odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu i natychmiast podać kolejne 5 do 10 ml do sondy. Należy powtarzać te czynności aż strzykawka będzie pusta.
7. Jeśli to konieczne, napęlić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza 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**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Str. 3  
89079 Ulm  
Niemcy

#### **8. NUMER(Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr: 17557

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

01.12.2010 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTRYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

2016-10-24