

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esprazox, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki dojelitowa zawiera 20 mg ezomeprazolu (*Esomeprazolium*) w postaci ezomeprazolu magnezowego dwuwodnego.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe

20 mg: jasnoróżowe, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „20” po jednej stronie, o wymiarach około 14,9 x 7,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esprazox jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (np. zgagi i kwaśnego odbijania – zarzucania kwaśnej treści żołądkowej) u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 20 mg ezomeprazolu (jedna tabletki) na dobę.

Aby wystąpiło złagodzenie objawów, może być konieczne przyjmowanie tabletek przez 2-3 kolejne dni. Leczenie trwa do 2 tygodni. Po całkowitym ustąpieniu objawów leczenie należy zakończyć.

Jeśli objawy choroby nie ustąpią w ciągu 2 tygodni nieprzerwanego leczenia, należy pouczyć pacjenta, że w takim przypadku powinien skonsultować się z lekarzem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u tych pacjentów produkt leczniczy należy stosować z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni jednak zasięgnąć porady lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Esprazox (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Brak wskazań do stosowania produktu leczniczego Espradox u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat we wskazaniu „krótkotrwałe leczenie objawów refluksu żołądkowo-przełykowego (np. zgagi i kwaśnego odbijania – zarzucania kwaśnej treści żołądkowej)”.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości, popijając połową szklanki wody. Tabletek nie wolno żuć ani kruszyć.

Alternatywnie, np. w przypadku pacjentów mających trudności w połykaniu tabletek, tabletkę można rozproszyć w połowie szklanki niegazowanej wody. W tym celu nie należy używać żadnych innych płynów, ponieważ mogą one powodować rozpuszczenie ochronnej otoczki peletek dojelitowych, zapewniającej wchłanianie leku w jelitach. Wodę należy mieszać, dopóki tabletkę się nie rozpadnie. Płyn z zawieszonymi w nim peletkami należy wypić natychmiast lub w ciągu 30 minut. Przepłukać szklankę połową szklanki wody i wypić. Powlekanych peletek dojelitowych nie wolno żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ezomeprazol, pochodne benzimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentów należy pouczyć, aby skonsultowali się z lekarzem:

- w przypadku istotnego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, utrudnionego połykania, krwawych wymiotów lub smolistych stolców, a w przypadku podejrzenia lub rozpoznania owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność nowotworu złośliwego, ponieważ leczenie ezomeprazolem może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie;
- jeśli w przeszłości pacjent miał owrzodzenie żołądka lub zabieg chirurgiczny przewodu pokarmowego;
- jeśli pacjent stosował leczenie objawowe z powodu niestrawności lub zgagi, nieprzerwanie przez 4 tygodnie lub dłużej;
- jeśli pacjent ma żółtaczkę lub ciężką chorobę wątroby;
- jeśli pacjent ma ponad 55 lat i pojawiły się u niego nowe objawy choroby lub niedawno nastąpiła zmiana wcześniej występujących objawów.

Pacjenci z długotrwałymi, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagi, powinni zgłaszać się do lekarza w regularnych odstępach czasu. Pacjenci w wieku powyżej 55 lat przyjmujący codziennie jakiegokolwiek dostępne bez recepty leki na niestrawność lub zgagę, powinni poinformować o tym farmaceutę lub lekarza.

Pacjenci nie powinni przyjmować leku Espradox długotrwałe zapobiegawczo.

Leczenie inhibitorami pompy protonowej (ang. *Proton pump inhibitors. PPI*) może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego, bakteriami z rodzaju *Salmonella* oraz *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych możliwe są także zakażenia bakterią *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

Pacjent powinien skonsultować się z lekarzem prowadzącym przed przyjęciem tego produktu leczniczego, jeżeli ma mieć badanie endoskopowe lub ureazowy test oddechowy.

Stosowanie leku w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednoczesne stosowanie atazanawiru z PPI jest niezbędne, zaleca się uważne monitorowanie stanu klinicznego pacjenta oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i podanie 100 mg rytonawiru; nie należy przekraczać dawki ezomeprazolu 20 mg.

Ezomeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia ezomeprazolem, należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji ezomeprazolu z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2C19. Zaobserwowano interakcję pomiędzy kłopidogrelem i ezomeprazolem. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu oraz kłopidogrelu (patrz punkt 4.5).

Pacjenci nie powinni jednocześnie przyjmować innego leku z grupy PPI lub antagonisty receptorów H_2 .

Podostra postać skórna toczenia 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 Esprazox. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Zmiany wyników testów laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może wpływać na wynik badania wykrywającego obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy tymczasowo przerwać leczenie ezomeprazolem na 5 dni przed pomiarem stężenia CgA.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Ezomeprazol jest jednym z enancjomerów omeprazolu, dlatego jest uzasadnione przedstawienie interakcji dotyczących omeprazolu.

Inhibitory proteaz

Zgłaszano interakcje omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteazy. Znaczenie kliniczne oraz mechanizmy tych interakcji nie w każdym przypadku są znane. Zwiększenie pH treści żołądkowej podczas stosowania omeprazolu może zmieniać wchłanianie inhibitorów proteazy. Inny możliwy mechanizm interakcji to hamowanie aktywności CYP2C19.

Zgłaszano zmniejszenie stężeń atazanawiru i nelfinawiru w surowicy, podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem, dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania. Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem 300 mg / rytonawirem 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (w przybliżeniu 75% zmniejszenie wartości AUC, C_{max} i C_{min}). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie wyrównywało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem 400 mg/ rytonawirem 100 mg zdrowym ochotnikom, skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu z ekspozycją obserwowaną po podawaniu atazanawiru 300 mg/ rytonawiru 100 mg raz na dobę bez omeprazolu 20 mg na dobę. Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zmniejszyło średnie wartości AUC, C_{max} i C_{min} nelfinawiru o 36% do 39% a średnie wartości AUC, C_{max} i C_{min} farmakologicznie czynnego metabolitu M8 o 75% - 92%. Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu, jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i atazanawiru

nie jest zalecane, a jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

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

Metotreksat

Podczas podawania metotreksatu jednocześnie z lekami z grupy PPI, u niektórych pacjentów zgłaszano zwiększenie stężenia metotreksatu. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie czasowego wstrzymania stosowania ezomeprazolu.

Takrolimus

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z ezomeprazolem. Zaleca się wzmożone kontrolowanie stężeń takrolimusu jak również czynności nerek (klirensu kreatyniny) i dostosowanie dawkowania takrolimusu w zależności od potrzeb.

Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH

Zmniejszona kwasność treści żołądkowej podczas leczenia ezomeprazolem oraz innymi lekami z grupy PPI może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie produktów leczniczych, których wchłanianie jest zależne od pH wewnątrz żołądka. Wchłanianie leków przyjmowanych doustnie, takich jak ketokonazol, itraconazol oraz erlotynib podczas leczenia ezomeprazolem może się zmniejszać a wchłanianie digoksyny podczas leczenia ezomeprazolem może się zwiększać.

Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny zdrowym ochotnikom powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10% (do 30% u dwóch spośród dziesięciu osób). Objawy toksyczności digoksyny były obserwowane rzadko. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania ezomeprazolu w dużych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku. Wskazane jest wówczas prowadzenie terapii monitorowanej stężeniem digoksyny.

Produkty lecznicze metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego ezomeprazol. Dlatego, podawanie ezomeprazolu jednocześnie z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak warfaryna, fenytoina, cytalopram, imipramina, klomipramina, diazepam, itd., może spowodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu i konieczność zmniejszenia ich dawki. W przypadku kłopidogrelu, proleku metabolizowanego przez CYP2C19 do czynnego metabolitu, stężenie czynnego metabolitu w osoczu może być zmniejszone.

Warfaryna

W badaniu klinicznym, w którym pacjentom leczonym warfaryną podawano jednocześnie ezomeprazol w dawce 40 mg, wykazano, że wartości czasu krzepnięcia mieściły się w zakresie normy. Jednak po wprowadzeniu leku do obrotu, odnotowano kilka pojedynczych przypadków istotnego klinicznie zwiększenia wartości INR podczas leczenia skojarzonego. Zaleca się kontrolowanie parametrów krzepnięcia krwi podczas rozpoczynania i kończenia leczenia ezomeprazolem u pacjentów jednocześnie leczonych warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny.

Kłopidogrel

Wyniki badań u zdrowych ochotników wykazały farmakokinetyczno (PK) / farmakodynamiczne (PD) interakcje pomiędzy kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg / dobową dawką podtrzymującą 75 mg) a ezomeprazolem (40 mg na dobę doustnie), powodującej zmniejszenie ekspozycji na czynny

metabolit klopidogrelu średnio o 40% oraz prowadzącej do zmniejszenia maksymalnego hamowania wywołanej ADP agregacji płytek średnio o 14%.

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu niemal o 40%, gdy podawano jednocześnie stałe dawki ezomeprazolu 20 mg i kwasu acetylosalicylowego (ASA) 81 mg jednocześnie z klopidogrelem, w porównaniu z ekspozycją tylko na sam klopidogrel. Maksymalne hamowanie wywołanej przez ADP agregacji płytek u tych pacjentów było jednak takie samo w obu grupach.

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

Fenytoina

Jednoczesne podawanie u pacjentów z padaczką ezomeprazolu 40 mg spowodowało zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas rozpoczynania oraz kończenia jednoczesnego leczenia ezomeprazolem.

Worykonazol

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

Cylostazol

Omeprazol a także ezomeprazol wykazują działanie hamujące CYP2C19. Omeprazol, podawany zdrowym ochotnikom w dawce 40 mg w ramach badania skrzyżowanego (cross-over), zwiększał C_{max} oraz AUC cylostazolu o odpowiednio 18% oraz 26%, a jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% oraz o 69%.

Cyzapryd

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie ezomeprazolu w dawce 40 mg spowodowało zwiększenie o 32% powierzchni pola pod krzywą zmian stężenia w osoczu w czasie (AUC) oraz wydłużenie o 31% okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$), lecz nie spowodowało istotnego zwiększenia wartości maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Nieznaczne wydłużenie odstępu QTc obserwowane po podaniu samego cyzaprydu, nie uległo zwiększeniu podczas jednoczesnego stosowania cyzaprydu z ezomeprazolem.

Diazepam

Jednoczesne podawanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powodowało 45% zmniejszenie klirensu diazepamu, substratu CYP2C19.

Produkty lecznicze niewykazujące klinicznie istotnych interakcji

Amoksycylina oraz chinidyna

Wykazano, że ezomeprazol nie wywiera istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę amoksyliny i chinidyny.

Naproxen lub rofekoksyb

W badaniach, w których oceniano jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z naproksenem lub z rofekoksybem, nie wykazano istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych podczas krótkotrwałego stosowania.

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne ezomeprazolu

Produkty lecznicze, które hamują aktywność CYP2C19 oraz/lub CYP3A4

Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzym CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z inhibitorem CYP3A4 kłaritymocyką (500 mg dwa razy na dobę), powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji (AUC) na ezomeprazol. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu i

inhibitora CYP2C19 oraz CYP3A4, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Worykonazol, inhibitor CYP2C19 i CYP3A4 zwiększał AUC_t omeprazolu o 280%. Dostosowanie dawki ezomeprazolu zwykle nie jest konieczne w żadnej z tych sytuacji. Dostosowanie dawki należy jednak rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadku, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Produkty lecznicze, które indukują CYP2C19 oraz/lub CYP3A4

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że indukują CYP2C19 lub CYP3A4, lub obydwa te izoenzymy [takie jak ryfampicyna oraz ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)], mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w surowicy, poprzez nasilenie jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z umiarkowanej liczby danych uzyskanych od kobiet w ciąży (od 300 do 1000 zakończonych ciąż) nie wynika, aby ezomeprazol powodował wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3). W celu zachowania ostrożności, należy jednak unikać stosowania leku Espradox podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ezomeprazol i (lub) metabolity ezomeprazolu przenikają do mleka kobiety. Nie ma wystarczających informacji na temat wpływu ezomeprazolu na noworodki i (lub) niemowlęta. W okresie karmienia piersią nie należy stosować ezomeprazolu.

Płodność

Badania na zwierzętach, którym podawano doustnie racemiczną mieszaninę omeprazolu, nie wskazują na wpływ leku na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ezomeprazol ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Reakcje niepożądane, jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia, występują niezbyt często (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych ezomeprazolu (także w okresie po dopuszczeniu do obrotu), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: ból głowy, ból brzucha, biegunka oraz nudności. Ponadto, profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych postaci leku, wskazań terapeutycznych, grup wiekowych i populacji pacjentów. Nie odnotowano żadnych działań niepożądanych zależnych od dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku

Poniżej wymieniono działania niepożądane, których występowanie odnotowano lub podejrzewano w programie badań klinicznych dotyczących ezomeprazolu oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu.

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane wg kategorii częstości występowania zgodnie z konwencją MedDRA:

- Bardzo często ($\geq 1/10$)
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)
- Niezbyt często ($\geq 1/1000$ to $< 1/100$)

- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)
- Częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, trombocytopenia	Agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczyń i reakcja anafilaktyczna/wstrząs		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Obrzęki obwodowe	Hiponatremia		Hipomagnezemia, ciężka hipomagnezemia może korelować z hipokalcemią; Hipomagnezemia może również powodować hipokaliemię
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Pobudzenie, stan splątania, depresja	Agresja, omamy	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, parestezje, senność	Zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza żołądka i jelit		Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącą wcześniej	

				chorobą wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka	Łysienie, nadwrażliwość na światło	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> , ang. <i>TEN</i>)	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamania kości uda, nadgarstka, kręgosłupa	Bóle stawów, bóle mięśni	Oslabienie siły mięśniowej	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Śródmiaższowe zapalenie nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Złe samopoczucie, zwiększona potliwość		

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 181 C, 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 celowego przedawkowania leku są bardzo ograniczone. Objawy opisywane w związku z przyjęciem dawki 280 mg ezomeprazolu obejmowały objawy żołądkowo-jelitowe oraz osłabienie. Przyjęcie pojedynczej dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowało występowania jakichkolwiek objawów. Nie jest znana swoista odtrutka. Ezomeprazol silnie wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo usuwany podczas dializy. Tak jak w każdym przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach związanych z zaburzeniami wydzielania kwasu solnego w żołądku, inhibitory pompy protonowej; kod ATC: A02BC05.

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu, który zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku dzięki specyficznemu i ukierunkowanemu mechanizmowi działania. Ezomeprazol jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Właściwości farmakodynamiczne obu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

Mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność enzymu H^+ , K^+ -ATPazy (pompy protonowej). Ezomeprazol hamuje zarówno podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu solnego.

Działanie farmakodynamiczne

Po podaniu doustnym ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg, początek jego działania następuje w ciągu godziny. Po wielokrotnym podaniu 20 mg ezomeprazolu raz na dobę przez pięć dni, średnie maksymalne wydzielanie kwasu solnego po stymulacji pentagastryną, mierzone 6-7 godzin po przyjęciu dawki w piątym dniu stosowania, zmniejszyło się o 90%.

Po pięciu dniach doustnego przyjmowania ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg, wartość pH w żołądku utrzymywała się powyżej 4 odpowiednio przez średnio 13 i 17 godzin w ciągu doby, u pacjentów z objawową chorobą refluksową przełyku (ang. *Gastroesophageal reflux disease*, GERD). Odsetek pacjentów, u których wartość pH w żołądku utrzymywała się powyżej 4 przez co najmniej 8, 12 i 16 godzin, wynosił dla ezomeprazolu w dawce 20 mg odpowiednio 76%, 54% i 24%, a dla ezomeprazolu 40 mg, odpowiednio 97%, 92% i 56%.

Posługując się AUC jako zastępczym parametrem obrazującym stężenie leku w osoczu, przedstawiono zależność między ekspozycją na lek a hamowaniem wydzielania kwasu solnego.

Podczas leczenia lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego, zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu. Wzrasta również poziom CgA w wyniku zmniejszenia kwasności soku żołądkowego.

U niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia ezomeprazolem, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, co prawdopodobnie związane jest ze zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy.

Zmniejszenie kwasoty soku żołądkowego, na skutek działania różnych czynników, w tym z powodu stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczbę bakterii obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywołanych przez takie bakterie, jak *Salmonella* i *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych także *Clostridium difficile*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Wykazano, że ezomeprazol w dawce 20 mg skutecznie leczy często występujące epizody zgagi u pacjentów przyjmujących jedną dawkę na 24 godziny przez 2 tygodnie. W dwóch wieloośrodkowych, podwójnie zaślepionych, głównych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z randomizacją, 234 pacjentów z niedawno, często występującymi epizodami zgagi w wywiadzie, leczono ezomeprazolem w dawce 20 mg przez 4 tygodnie. Objawy związane z refluksiem (takie jak zgaga i zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku), oceniano retrospektywnie przez okres 24 godzin. W obu badaniach ezomeprazol w dawce 20 mg był istotnie lepszy (skuteczniejszy) niż placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego, którym było całkowite ustąpienie zgagi, definiowane jako brak epizodów zgagi w ciągu ostatnich 7 dni przed wizytą końcową (33,9% – 41,6% wobec 11,9% – 13,7% w przypadku placebo) ($p < 0,001$).

Drugorzędowy punkt końcowy całkowitego ustąpienia zgagi, definiowany jako brak zgagi w karcie dzienniczka pacjenta w ciągu 7 kolejnych dni, był istotny statystycznie w tygodniu 1 (10,0% – 15,2% wobec 0,9% – 2,4% w przypadku placebo, $p=0,014$, $p<0,001$) i w tygodniu 2 (25,2% – 35,7% wobec 3,4% – 9,0% w przypadku placebo, $p<0,001$).

Inne drugorzędowe punkty końcowe wspierały pierwszorzędowy punkt końcowy, w tym ustąpienie zgagi w tygodniu 1 i 2, odsetek 24-godzinnych okresów bez zgagi w tygodniu 1 i 2, średnią ciężkość zgagi w tygodniach 1 i 2 oraz czas do pierwszego i utrzymującego się ustąpienia zgagi w okresie 24 godzin i podczas nocy, w porównaniu z placebo. W przybliżeniu 78% pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg zgłaszało pierwsze ustąpienie zgagi w czasie pierwszego tygodnia leczenia w porównaniu z 52% – 58% przyjmujących placebo. Czas do utrzymującego się ustąpienia zgagi, definiowanego jako 7 kolejnych dni zarejestrowanych bez zgagi po raz pierwszy, był znacząco krótszy w grupie pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg (39,7% – 48,7% w dniu 14 wobec 11,0% – 20,2% przyjmujących placebo).

Mediana czasu do pierwszego ustąpienia zgagi podczas nocy wynosiła 1 dobę i była istotna statystycznie w jednym badaniu w porównaniu z placebo ($p=0,048$) oraz bliska istotności w innym ($p=0,069$). W około 80% nocy nie wystąpiła zgaga we wszystkich okresach czasowych, a w 90% nocy zgaga nie występowała w 2 tygodniu w każdym z badań w porównaniu z 72,4% – 78,3% w przypadku placebo. Ocena ustąpienia zgagi według badaczy była spójna z ocenami pacjentów, wykazując istotne statystycznie różnice pomiędzy ezomeprazolem w dawce 20 mg (34,7% – 41,8%) w porównaniu z placebo (8,0% – 11,4%). Badacze stwierdzili także, że w tygodniu 2 leczenia ezomeprazol jest istotnie skuteczniejszy niż placebo w ustępowaniu zarzucania kwaśnej treści żołądkowej do przełyku (58,5% – 63,6%) w porównaniu z placebo (28,3% – 37,4%).

Po ogólnej ocenie leczenia (ang. *Overall Treatment Evaluation, OTE*) pacjentów w tygodniu 2, 78,0% - 80,7% pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg w porównaniu z 72,4% – 78,3% przyjmujących placebo zgłaszało, że ich stan uległ poprawie. Większość z nich oceniła ważność tej poprawy jako „Ważną do Wyjątkowo Ważnej” dla wykonywania przez pacjentów czynności dnia codziennego (79%–86% w tygodniu 2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ezomeprazol jest nietrwały w środowisku kwaśnym, dlatego podaje się go doustnie w postaci granulek dojelitowych. W warunkach *in vivo* konwersja do izomeru R jest nieistotna. Ezomeprazol jest szybko wchłaniany i po około godzinie do dwóch godzin po przyjęciu osiąga maksymalne stężenie w osoczu. Całkowita dostępność biologiczna po jednorazowym podaniu dawki 40 mg wynosi 64% i zwiększa się do 89% w warunkach wielokrotnego podawania raz na dobę. Dla ezomeprazolu w dawce 20 mg odpowiednie wartości wynoszą 50% i 68%.

Przyjęcie pokarmu, zarówno opóźnia jak i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu, jednak nie zmienia to w istotny sposób wpływu ezomeprazolu na kwasotę żołądka.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez enzymy układu cytochromu P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznego izoenzymu CYP2C19, odpowiedzialnego za powstawanie hydroksylowych i demetylowych metabolitów ezomeprazolu. Pozostała część procesu metabolizmu jest zależna od innego specyficznego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu ezomeprazolu, będącego głównym metabolitem w osoczu.

Wydalenie

Przedstawione poniżej dane dotyczą głównie farmakokinetyki ezomeprazolu u pacjentów z prawidłową aktywnością izoenzymu CYP2C19 (tzw. szybko metabolizujących). Całkowity klirens osoczowy ezomeprazolu wynosi około 17 l/godz. po jednorazowym podaniu oraz około 9 l/godz. po wielokrotnym podaniu leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu po wielokrotnym podaniu pojedynczej dawki dobowej, wynosi około 1,3 godziny. Ezomeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza pomiędzy podaniem kolejnych dawek, bez tendencji do kumulacji podczas podawania raz na dobę. Główne metabolity ezomeprazolu nie wywierają wpływu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Prawie 80% dawki ezomeprazolu podanego doustnie jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, a pozostała część z kałem. W moczu wykrywa się mniej niż 1% ezomeprazolu w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka ezomeprazolu była badana w zakresie dawek do 40 mg dwa razy na dobę. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się podczas wielokrotnego podawania ezomeprazolu. Zwiększenie to jest zależne od dawki i skutkuje nieliniowym zwiększeniem AUC (większym niż proporcjonalne do dawki) po wielokrotnym podawaniu leku. Ta zależność od czasu i dawki jest wynikiem zmniejszonego efektu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, co spowodowane jest prawdopodobnie hamowaniem aktywności izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego metabolit sulfonowy.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby wolnometabolizujące

Okolo 2,9% ± 1,5% populacji brak jest aktywnego enzymu CYP2C19; osoby te określane są mianem wolnometabolizujących. U osób tych metabolizm ezomeprazolu przebiega prawdopodobnie głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) było u pacjentów wolno metabolizujących o około 100% większe, niż u pacjentów z aktywnym enzymem CYP2C19 (szybko metabolizujących). U pacjentów wolno metabolizujących średnie maksymalne stężenia w osoczu były większe o około 60%. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Płeć

Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg ezomeprazolu średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) jest u kobiet o około 30% większe, niż u mężczyzn. Nie obserwowano takich zależnych od płci różnic po wielokrotnym podawaniu raz na dobę. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Zaburzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ezomeprazolu może być zaburzony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby szybkość metabolizmu zmniejsza się, co powoduje dwukrotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu. W związku z tym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki maksymalnej 20 mg.

Ezomeprazol lub jego główne metabolity nie wykazują tendencji do kumulowania się podczas stosowania raz na dobę.

Zaburzenie czynności nerek

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Nerki są odpowiedzialne za wydalanie metabolitów ezomeprazolu, ale nie samego związku macierzystego, dlatego nie należy spodziewać się, by u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek metabolizm ezomeprazolu ulegał zmianie.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)

Metabolizm ezomeprazolu nie jest istotnie zmieniony u pacjentów w podeszłym wieku (71-80 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, lecz stwierdzone u zwierząt przy poziomie narażenia na produkt podobnym do obserwowanego w warunkach klinicznych, które mogą mieć znaczenie dla klinicznego stosowania produktu zamieszczono poniżej.

W badaniach dotyczących działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną, zaobserwowano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w żołądku. Zmiany zaobserwowane u szczurów w żołądku były związane z przewlekłą, znaczną hipergastrynemią, wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku i obserwuje się je u szczurów po długotrwałym stosowaniu leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

Mannitol

Celuloza mikrokrystaliczna

Sosu laurylosiarczan

Hydroksypropyloceluloza

Talk

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Glikol propylenowy

Trietylu cytrynian

Polisorbat 80

Glicerolu monostearynian 40-55

Krzemionka koloidalna bezwodna

Hypromeloza

Magnezu stearynian

Wapnia wodorofosforan dwuwodny

Krospowidon

Otoczka tabletki:

Hypromeloza 15cP (E464)

Tytanu dwutlenek (E171)

Polidekstroza (E1200)

Talk (E553b)

Maltodekstryna

Triglicerydy nasyconych kwasów tłuszczowych o średniej długości łańcucha

Żelaza tlenek żółty (E172)

Żelaza tlenek czerwony (E172).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

15 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 7 i 14 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

PharmaSwiss Česká republika s.r.o.
Jankovcova 1569/2c
170 00 Praga 7
Republika Czeska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Esprazox, 20 mg: Pozwolenie nr 20418

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2012.07.20

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Kwiecień 2016