

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1 NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazol Renantos, 20 mg, tabletki dojelitowe
Esomeprazol Renantos, 40 mg, tabletki dojelitowe

2 SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera: 20 mg lub 40 mg esomeprazolu (w postaci esomeprazolu magnezowego dwuwodnego).

Substancje pomocnicze:

Esomeprazol Renantos 20 mg zawiera 3,796 mg mannitolu i 12,394 mg sacharozy.

Esomeprazol Renantos 40 mg zawiera 7,591 mg mannitolu i 24,788 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3 POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

20 mg: różowe, owalne tabletki powlekane o średnich wymiarach 14,0 mm x 7,0 mm.

40 mg: różowe, owalne tabletki powlekane o średnich wymiarach 17,6 mm x 8,8 mm.

4 SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Esomeprazol Renantos tabletki dojelitowe jest wskazany do stosowania w następujących przypadkach:

Dorośli

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

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

W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu wyeliminowania *Helicobacter pylori* i

- leczenie wrzodów żołądka współistniejących z zakażeniem *Helicobacter pylori* i
- zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową współistniejącą z zakażeniem *Helicobacter pylori*

Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia NLPZ

Leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ

Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym z leczeniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka.

Przedłużenie leczenia zapobiegającego ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych po wstępnym podaniu esomeprazolu we wlewie dożylnym.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

Młodzież w wieku od 12 lat

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

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

W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu wrzodu dwunastnicy spowodowanego przez *Helicobacter pylori*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (ang. *Gastroesophageal Reflux Disease, 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.
- długotrwałe leczenie w celu zapobiegania nawrotom zapalenia przełyku
20 mg raz na dobę
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)
U pacjentów, u których wykluczono zapalenie błony śluzowej przełyku 20 mg raz na dobę. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach, pacjenta należy poddać dalszym badaniom. Po ustąpieniu objawów leczenie można kontynuować stosując 20 mg raz na dobę. U osób dorosłych w razie potrzeby można stosować doraźnie 20 mg raz na dobę. U pacjentów leczonych NLPZ, u których istnieje ryzyko wystąpienia wrzodów żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się podawania doraźnego w przypadku nawrotu dolegliwości.

Dorośli

W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu wyeliminowania *Helicobacter pylori* i

- leczenie wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem *Helicobacter pylori* i
- zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową współistniejącą z zakażeniem *Helicobacter pylori*.

20 mg produktu Esomeprazol Renantos z 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny, dwa razy na dobę przez 7 dni.

Pacjenci wymagający długotrwałego leczenia NLPZ

Leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ:

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

Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym z leczeniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka: 20 mg raz na dobę.

Przedłużenie leczenia zapobiegającego ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych po wstępnym podaniu esomeprazolu we wlewie dożylnym.

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po podaniu esomeprazolu we wlewie dożylnym.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

Zalecana dawka początkowa to 40 mg produktu Esomeprazol Renantos dwa razy na dobę. Następnie należy indywidualnie dostosować dawkę i kontynuować leczenie tak długo, jak istnieją wskazania kliniczne. Z dostępnych danych klinicznych wynika, że u większości pacjentów można osiągnąć kontrolę objawów dawkami od 80 do 160 mg esomeprazolu na dobę. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

Młodzież w wieku od 12 lat

Leczenie wrzodu dwunastnicy spowodowanego przez *Helicobacter pylori*

Podczas wyboru właściwego leczenia skojarzonego należy uwzględnić oficjalne krajowe, regionalne i lokalne wytyczne dotyczące oporności bakterii, czasu trwania leczenia (zazwyczaj 7 dni, niekiedy do 14 dni) i właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Leczenie powinno być nadzorowane przez specjalistę.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

Masa ciała	Dawkowanie
30-40 kg	Skojarzenie z dwoma antybiotykami: Produkt Esomeprazol Renantos 20 mg, amoksylicyna 750 mg i klarytromycyna 7,5 mg/kg masy ciała są podawane razem dwa razy na dobę przez siedem dni.
>40 kg	Skojarzenie z dwoma antybiotykami: Produkt Esomeprazol Renantos 20 mg, amoksylicyna 1 g i klarytromycyna 500 mg są podawane razem dwa razy na dobę przez siedem dni.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produktu leczniczego **Esomeprazol Renantos** nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak dostępnych danych.

Zaburzenia czynności nerek

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek pacjentów takich należy leczyć z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki maksymalnej 20 mg produktu Esomeprazol Renantos (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

Dostosowanie dawki nie jest wymagane u pacjentów w podeszłym wieku.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości popijając płynem. Tabletek nie należy żuć ani rozgniatać.

Jeśli pacjenci mają trudności z połykaniem, tabletki można również rozpuścić w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy używać innych płynów, ponieważ otoczka zabezpieczająca przed działaniem soku żołądkowego może się rozpuścić. Należy mieszać do czasu, aż tabletki rozpuszczą się i wypić płyn z peletkami natychmiast lub w ciągu 30 minut. Następnie przepłukać szklankę ponownie napełniając ją wodą do połowy i wypić. Peletek nie wolno żuć ani rozgniatać.

W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połykać, tabletki można rozpuścić w wodzie niegazowanej i podać przez zgłębnik żołądkowy. Ważne, aby dokładnie sprawdzić, czy wybrana strzykawka i zgłębnik są właściwe.

Instrukcja dotycząca przygotowania i podawania, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na esomeprazol, pochodne benzimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Esomeprazolu nie należy stosować 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 (np. znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi lub smoliste stolce), należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, ponieważ leczenie produktem Esomeprazol Renantos może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

Należy regularnie kontrolować pacjentów przyjmujących lek długotrwale (szczególnie pacjentów leczonych powyżej jednego roku).

Pacjentów przyjmujących Esomeprazol Renantos doraźne należy poinformować o konieczności skontaktowania się z lekarzem, jeśli charakter objawów ulegnie zmianie. W przypadku przyjmowania esomeprazolu w sposób doraźny, należy uwzględnić możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi spowodowane zmiennym stężeniem esomeprazolu w osoczu (patrz punkt 4.5).

Jeżeli esomeprazol stosowany jest w celu wyeliminowania *Helicobacter pylori* należy uwzględnić możliwe interakcje wszystkich trzech składników terapii skojarzonej. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem CYP3A4, dlatego należy uwzględnić przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny, gdy trójskładnikowa terapia jest stosowana u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki metabolizowane przez CYP3A4, takie jak cyzapryd.

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

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka zakażeń żołądkowo-jelitowych takimi bakteriami jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Nie jest zalecane jednoczesne podawanie esomeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeśli skojarzenie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej jest uważane za konieczne, zalecana jest dokładna obserwacja kliniczna i jednoczesne zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i rytonawiru do 100 mg; nie należy przekraczać dawki 20 mg esomeprazolu.

Esomeprazol, jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy to uwzględnić przy długoterminowej terapii u pacjentów z obniżonymi rezerwami ustrojowymi lub czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B12.

Esomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Na początku oraz po zakończeniu leczenia esomeprazolem należy uwzględnić możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Stwierdzono interakcje pomiędzy klopidoogrelem a omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest określone. Należy unikać jednoczesnego stosowania esomeprazolu i klopidoogrelu.

Zakłócenia wyników badań diagnostycznych

Zwiększone stężenie CgA może zakłócać wyniki badań w kierunku guzów neuroendokrynych. Aby uniknąć takich zakłóceń, leczenie esomeprazolem należy tymczasowo przerwać na co najmniej pięć dni przed oznaczeniem CgA.

Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli są przyjmowane w wysokich dawkach i przez długie okresy czasu (>1 rok), mogą w niewielkim stopniu zwiększać ryzyko złamań kości stawu biodrowego, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych stwierdzonych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne sugerują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać całkowite ryzyko złamań o 10–40%. Wzrost ten może zależeć także od innych czynników ryzyka. Pacjentom z ryzykiem osteoporozy należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi oraz odpowiednio spożyć witaminy D i wapnia.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPIs), np. Rabeprazolem/esomeprazolem przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok, zgłaszano ciężką hipomagnezemię. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemia, np. zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, ale mogą one rozpocząć się podstępnie i zostać przeoczone. U większości pacjentów z objawami niedoboru magnezu hipomagnezemia poddaje się leczeniu substytucyjnemu magnezem i wycofuje się po odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których planowane jest długoterminowe leczenie, którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej z digoksyną lub lekami mogącymi powodować hipomagnezemię (np. diuretykami), osoby profesjonalnie związane z ochroną zdrowia powinny rozważyć pomiar poziomów magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej i okresowo w czasie leczenia.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Wpływ esomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Podczas leczenia esomeprazolem zmniejsza się kwaśność soku żołądkowego. Może to wpływać na zwiększenie lub zmniejszenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od kwaśności soku żołądkowego. Podczas leczenia esomeprazolem, podobnie jak w przypadku stosowania innych leków hamujących wydzielanie kwasu lub leków zobojętniających kwas, wchłanianie ketokonazolu i itrakonazolu może się zmniejszać, a wchłanianie digoksyny ulegać zwiększeniu. Jednoczesne przyjmowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych osób zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u dwóch spośród dziesięciu osób). Rzadko obserwowano toksyczne działanie digoksyny. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania esomeprazolu w dużych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku. W takim przypadku należy częściej oznaczać stężenie digoksyny w surowicy.

Zgłaszano przypadki interakcji omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteazy.

Znaczenie kliniczne i mechanizmy tych zgłaszanych interakcji nie są zawsze znane. Zwiększone pH soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może zmieniać wchłanianie inhibitorów proteazy. Innym możliwym mechanizmem interakcji jest oddziaływanie poprzez hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19. W przypadku atazanawiru i nelfinawiru zgłaszano zmniejszone stężenie w surowicy podczas ich jednoczesnego stosowania z omeprazolem, dlatego nie jest ono zalecane. Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) i atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg zdrowym ochotnikom prowadziło do znacznego zmniejszenia 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) i

atazanawiru 400 mg/rytonawiru 100 mg zdrowym ochotnikom prowadziło do zmniejszenia ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu do ekspozycji obserwowanej podczas podawania atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg raz na dobę bez omeprazolu 20 mg raz na dobę. Jednoczesne podawanie omeprazolu (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%. Dla sakwinawiru (podawanego jednocześnie z rytonawirem) zgłaszano zwiększenie stężenia w surowicy (80-100%) podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem (40 mg raz na dobę). Leczenie omeprazolem 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na darunawir (podawany jednocześnie z rytonawirem) i amprenawir (podawany jednocześnie z rytonawirem). Leczenie esomeprazolem 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na amprenawir (podawany jednocześnie z rytonawirem lub bez rytonawiru). Leczenie omeprazolem 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (podawany jednocześnie z rytonawirem). Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i esomeprazolu, jednoczesne podawanie esomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane, a jednoczesne podawanie z esomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane.

Substancje czynne metabolizowane przez CYP2C19

Esomeprazol hamuje aktywność CYP2C19 – głównego enzymu odpowiedzialnego za metabolizm esomeprazolu. Tym samym, skojarzenie esomeprazolu z substancjami czynnymi metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie stężenia tych substancji czynnych w osoczu i może być konieczne zmniejszenie dawek. Należy to uwzględnić szczególnie u pacjentów stosujących esomeprazol doraźnie. Jednoczesne podawanie 30 mg esomeprazolu prowadziło do zmniejszenia o 45% klirensu diazepamu – substratu CYP2C19. U pacjentów z padaczką leczonych fenytoiną, jednoczesne podanie esomeprazolu w dawce 40 mg powoduje zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. Zalecane jest monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas rozpoczynania lub przerywania leczenia esomeprazolem. Omeprazol (40 mg raz na dobę) zwiększał C_{max} i AUC $_{\tau}$ worykonazolu (substratu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

Omeprazol oraz esomeprazol są inhibitorami CYP2C19. Omeprazol, podawany w dawkach 40 mg zdrowym osobom w badaniu krzyżowym, zwiększał C_{max} i AUC cilostazolu o odpowiednio 18% i 26%, zaś jeden z jego aktywnych metabolitów o odpowiednio 29% i 69%.

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 po wprowadzeniu esomeprazolu do obrotu zgłoszono kilka pojedynczych, istotnych klinicznie przypadków zwiększenia wartości współczynnika INR podczas jednoczesnego leczenia. Zalecane jest monitorowanie współczynnika INR w przypadku rozpoczynania i kończenia leczenia esomeprazolem podczas leczenia warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny.

Jednoczesne podawanie 40 mg esomeprazolu zdrowym ochotnikom powodowało zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (ang. *area under the curve*, AUC) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) o 31%, ale nie obserwowano istotnego zwiększenia szczytowego stężenia cyzaprydu w osoczu. Nieznacznie wydłużony odstęp QTc, obserwowany po podaniu samego cyzaprydu. Jednoczesne zastosowanie esomeprazolu i cyzaprydu nie powoduje dodatkowo wydłużenia odstępu QTc (patrz również punkt 4.4).

Wykazano, że esomeprazol nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę amoksycyliny i chinidyny.

Badania oceniające jednoczesne podawanie esomeprazolu i naproksenu lub rofekoksybu nie wykazały istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych w badaniach krótkotrwałych.

W badaniu klinicznym w układzie krzyżowym klopidoogrel (300 mg w dawce nasycającej, następnie 75 mg/dobę) w monoterapii i w skojarzeniu z omeprazolem (80 mg w tym samym czasie co

klopidogrel) był podawany przez 5 dni. Ekspozycja na aktywny metabolit klopidogrelu była zmniejszona o 46% (dzień 1) i 42% (dzień 5) w przypadku podawania skojarzonego klopidogrelu i omeprazolu. Średnie hamowanie agregacji płytek (ang. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) było zmniejszone o 47% (24 godziny) i 30% (dzień 5) w przypadku podawania skojarzonego klopidogrelu i omeprazolu. W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu o różnych porach nie zapobiega ich wzajemnym interakcjom, które prawdopodobnie wynikają z hamującego działania omeprazolu na CYP2C19. W badaniach obserwacyjnych i klinicznych uzyskiwano sprzeczne dane dotyczące konsekwencji klinicznych takich interakcji PK/PD odnośnie dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Nieznany mechanizm

U niektórych pacjentów zgłaszano wzrost poziomów metotreksatu przy jego jednoczesnym podawaniu z inhibitorami pompy protonowej (PPIs). Przy podawaniu wysokich dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie czasowego odstawienia esomeprazolu.

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne esomeprazolu

Esomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie esomeprazolu i inhibitora CYP3A4 klarytromycyny (500 mg dwa razy na dobę) prowadziło do dwukrotnego zwiększenia ekspozycji (AUC) na esomeprazol. Jednoczesne podawanie esomeprazolu i wspólnego inhibitora CYP2C19 i CYP3A4 może prowadzić do ponad dwukrotnego zwiększenia ekspozycji na esomeprazol. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, worykonazol, zwiększał AUC omeprazolu o 280%. Nie jest konieczne regularne dostosowywanie dawki esomeprazolu w żadnym z tych przypadków. Jednak dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Leki o znanym działaniu indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4 lub obu tych układów enzymatycznych (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia esomeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie szybkości metabolizmu esomeprazolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania u kobiet w okresie ciąży produktu Esomeprazol Renantos są niewystarczające. Dane uzyskane z badań epidemiologicznych dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu w okresie ciąży, wskazują, że nie wywołuje on wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód. Badania esomeprazolu na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodka lub płodu. Badania mieszaniny racemicznej na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w razie stosowania produktu u kobiet w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy esomeprazol przenika do mleka ludzkiego. Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet karmiących piersią. Dlatego produkt Esomeprazol Renantos nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie zaobserwowano żadnego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

W programie badań klinicznychesomeprazolu i po wprowadzeniu do obrotu obserwowano lub podejrzewano występowanie następujących działań niepożądanych. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od dawki. Działania niepożądane są sklasyfikowane według częstości występowania

bardzo często ($\geq 1/10$)

często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$)

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$)

rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$)

bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$)

nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: Leukopenia, trombocytopenia

Bardzo rzadko: Agranulocytoza, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: Obrzęki obwodowe

Rzadko: Hiponatremia

nieznana: Hipomagnezemia (patrz rozdział 4.4); ciężka hipomagnezemia może korelować z hipokalcemią

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: Bezsenna

Rzadko: Pobudzenie, splątanie, depresja

Bardzo rzadko: Agresja, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: Bóle głowy

Niezbyt często: Zawroty głowy, parestezja, 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: Bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności i (lub) wymioty

Niezbyt często: Suchość w jamie ustnej

Rzadko: Zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego

nieznana: Mikroskopowe zapalenie jelita grubego

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Niezbyt często: Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych

Rzadko: Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki

Bardzo rzadko: Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z uprzednio istniejącą 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, toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości

Niezbyt często: Złamania kości stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)

Rzadko: Bóle stawów, bóle mięśni

Bardzo rzadko: Osłabienie mięśni

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Bardzo rzadko: Śródmiąższowe zapalenie nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: Ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: Złe samopoczucie, nadmierna potliwość

4.9 Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące zamierzonego przedawkowania jest bardzo ograniczone. Po dawce 280 mg obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mgesomeprazolu nie powodowały objawów. Nie jest znane swoiste antidotum. Esomeprazol bardzo silnie wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo usuwany za pomocą dializy. Jak w każdym przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i ogólne działania podtrzymujące.

5 WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inhibitor pompy protonowej

Kod ATC: A02BC05

Esomeprazol jest S-izomerem omeprazolu i zmniejsza wydzielanie kwasu w żołądku poprzez swoisty ukierunkowany mechanizm działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych. Właściwości farmakodynamiczne obydwu izomerów R i S omeprazolu są podobne.

Miejsce i mechanizm działania

Esomeprazol jest słabą zasadą, która jest przekształcana do postaci aktywnej w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórki okładzinowej, gdzie hamuje aktywność enzymu pompy protonowej ATP-azy H⁺ K⁺ oraz hamuje podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu w żołądku.

Wpływ na wydzielanie kwasu w żołądku

Po doustnym podaniu esomeprazolu 20 mg i 40 mg działanie występuje w ciągu jednej godziny. Po wielokrotnym podawaniu 20 mg esomeprazolu raz na dobę przez 5 dni zmniejsza się o 90% średnie szczytowe wydzielanie kwasu po stymulacji pentagastryną, mierzone 6-7 godzin po podaniu ostatniej dawki leku.

U pacjentów z objawową chorobą refluksową przełyku (GERD), po 5 dniach doustnego podawania 20 mg i 40 mg esomeprazolu wartość pH w żołądku powyżej 4 utrzymywała się odpowiednio przez 13 i 17 godzin w ciągu doby. Odsetek pacjentów, u których wartość pH soku żołądkowego wynosiła

powyżej 4 przez co najmniej 8, 12 lub 16 godzin, wynosił dla esomeprazolu 20 mg odpowiednio 76%, 54% i 24%. Odpowiednie wartości dla esomeprazolu 40 mg wynosiły 97%, 92% i 56%.

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

Efekty lecznicze hamowania wydzielania kwasu żołądkowego

Zagojenie zmian związanych z refluksem zapaleniem przełyku przy stosowaniu esomeprazolu w dawce 40 mg uzyskuje się u około 78% pacjentów po czterech tygodniach i u 93% pacjentów po ośmiu tygodniach.

Trwające jeden tydzień leczenie esomeprazolem 20 mg dwa razy na dobę i odpowiednimi antybiotykami prowadzi do wyeliminowania *H. pylori* u około 90% pacjentów.

W niepowikłanej chorobie wrzodowej dwunastnicy po tygodniowym leczeniu eradykacyjnym nie ma konieczności dalszej monoterapii lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu w celu skutecznego uzyskania zagojenia wrzodu i ustąpienia objawów.

W randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby badaniu klinicznym z grupą kontrolną otrzymującą placebo, pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem z wrzodu trawiennego, sklasyfikowanym jako stopień Ia, Ib, IIa lub IIb w skali Forresta (odpowiednio 9%, 43%, 38% i 10%) byli losowo przydzieleni do grupy otrzymującej esomeprazol w postaci roztworu do infuzji (n=375) lub do grupy otrzymującej placebo (n=389). Po hemostazie endoskopowej pacjenci otrzymywali 80 mg esomeprazolu we wlewie dożylnym przez 30 minut, następnie ciągły wlew 8 mg na godzinę lub 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 otrzymującej placebo. 30 dni po leczeniu występowanie ponownego krwawienia w grupie leczonej esomeprazolem wyniosło 7,7% w porównaniu do 13,6% w grupie otrzymującej placebo.

Inne efekty związane z hamowaniem wydzielania kwasu

Podczas leczenia lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu żołądkowego, zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie kwasowości soku żołądkowego. Z tego samego powodu wzrasta stężenie chromograniny A (CgA).

U niektórych pacjentów podczas długotrwałego stosowania esomeprazolu obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, prawdopodobnie związane ze zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy.

Podczas długotrwałego leczenia produktami leczniczymi zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku zgłaszano nieznaczne zwiększenie występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem wyraźnego zahamowania wydzielania kwasu, są łagodne i wydają się być przemijające.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego spowodowana różnymi czynnikami, w tym inhibitorami pompy protonowej, powoduje zwiększenie liczby bakterii w żołądku, które normalnie występują w przewodzie pokarmowym. Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka zakażeń żołądkowo-jelitowych takimi bakteriami jak *Salmonella* i *Campylobacter*.

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

W dwóch badaniach klinicznych z placebo jako substancją porównawczą esomeprazol był skuteczniejszy 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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Esomeprazol jest wrażliwy na działanie kwasów. Dlatego jest podawany doustnie w postaci granulek dojelitowych. Konwersja do izomeru R *in vivo* nie ma znaczenia. Esomeprazol jest szybko wchłaniany; maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1-2 godzin od podania. Całkowita biodostępność leku wynosi 64% po dawce pojedynczej 40 mg i zwiększa się do 89% po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Dla dawki 20 mg esomeprazolu wartości te wynoszą odpowiednio 50 i 68%. Pozorna objętość dystrybucji w stanie równowagi dynamicznej wynosi u zdrowych ochotników około 0,22 l/kg masy ciała. Esomeprazol w 97% wiąże się z białkami osocza.

Przyjmowanie pokarmu opóźnia i zmniejsza wchłanianie esomeprazolu, chociaż nie ma to istotnego wpływu na działanie esomeprazolu na kwasotę soku żołądkowego.

Metabolizm i wydalanie

Esomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci CYP2C19, odpowiedzialnego za tworzenie hydroksylowanych i demetylowanych metabolitów esomeprazolu. Pozostała część jest zależna od innego, swoistego izoenzymu CYP3A4, odpowiedzialnego za tworzenie sulfonowej pochodnej esomeprazolu, będącej głównym metabolitem w osoczu.

Dane podane poniżej dotyczą głównie farmakokinetyki u osób z prawidłową aktywnością enzymu CYP2C19, osób o szybkim metabolizmie.

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 l/h po dawce pojedynczej i około 9 l/h po wielokrotnym podaniu. Okres półtrwania w osoczu w fazie eliminacji wynosi około 1,3 godziny po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Farmakokinetyka esomeprazolu była badana przy dawkach do 40 mg dwa razy na dobę. Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu esomeprazolu. Zwiększenie to jest zależne od dawki i prowadzi do więcej niż proporcjonalnego do dawki zwiększenia AUC po wielokrotnym podaniu. Zależność od dawki i czasu wynika ze zmniejszonego metabolizmu podczas pierwszego przejścia i klirensu ogólnoustrojowego, spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem aktywności enzymu CYP2C19 przez esomeprazol i (lub) jego sulfonowany metabolit. Esomeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek i nie obserwowano jego kumulacji podczas podawania raz na dobę.

Główne metabolity esomeprazolu nie wpływają na wydzielanie kwasu żołądkowego. Prawie 80% dawki doustnej esomeprazolu wydalane jest w postaci metabolitów z moczem, a pozostała część z kałem. W moczu wykrywa się mniej niż 1% leku macierzystego.

Specjalne grupy pacjentów

U około 2,9±1,5% populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. Jest to związane z brakiem aktywności enzymu CYP2C19. U tych osób metabolizm esomeprazolu jest prawdopodobnie głównie katalizowany przez CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym 40 mg esomeprazolu raz na dobę pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu było o około 100% większe u osób o wolnym metabolizmie niż u osób z aktywnością enzymu CYP2C19 (osób o szybkim metabolizmie). Najwyższe średnie stężenie w osoczu było zwiększone o około 60%. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie esomeprazolu.

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

Po podaniu pojedynczej dawki 40 mg esomeprazolu średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu jest o około 30% większe u kobiet niż u mężczyzn. Takiej zależności od płci nie zaobserwowano po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie esomeprazolu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby i nerek

U pacjentów z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością wątroby, metabolizm esomeprazolu może być zaburzony. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby szybkość metabolizmu zmniejsza się, czego skutkiem jest dwukrotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu w osoczu od czasu. W związku z tym u pacjentów z ciężką niewydolnością nie należy przekraczać maksymalnej dawki 20 mg. Podczas podawania raz na dobę nie obserwowano kumulacji esomeprazolu lub jego głównych metabolitów.

Nie przeprowadzono badań z udziałem pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Ponieważ nerki są odpowiedzialne za wydalanie metabolitów esomeprazolu, ale nie za eliminację związku macierzystego, nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie esomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku 12-18 lat:

Po wielokrotnym podaniu 20 mg i 40 mg esomeprazolu całkowita ekspozycja (AUC) i czas potrzebny do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu (t_{max}) u osób w wieku od 12 do 18 lat były podobne do wartości u dorosłych dla obydwu dawek esomeprazolu.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Badania niekliniczne oparte na koncepcji pomostowej i uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań dotyczących toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozród nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach dotyczących potencjalnego 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 podawaniu leków hamujących wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

6 DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glicerolu monostearynian
Hypromelozę
Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Mannitol (E421)
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer
Celuloza
Parafina, stała
Makrogol 4000
Polisorbat 80
Powidon
Sodu stearylofumarany
Sacharoza, ziarenka o składzie: sacharoza i skrobia kukurydziana
Talk

Tytanu dwutlenek (E171)
Trietylu cytrynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium

Rodzaje opakowań 20 mg: 7, 14, 28, 56 lub 98 tabletek powlekanych.

Rodzaje opakowań 40 mg: 7, 14 lub 28 tabletek powlekanych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania i usuwania jego pozostałości (jeśli dotyczy)

Podawanie przez zgłębnik żołądkowy

1. Włożyć tabletkę do odpowiedniej strzykawki i napęlić strzykawkę około 25 ml wody i około 5 ml powietrza. W przypadku niektórych zgłębników konieczne jest rozpuszczenie w 50 ml wody, aby uniknąć zatkania zgłębnika przez peletki.
2. Następnie, niezwłocznie potrząsać strzykawką przez około 5 minut w celu rozpuszczenia tabletki.
3. Odwrócić strzykawkę końcówką do góry i sprawdzić, czy końcówka nie jest zatkana.
4. Podłączyć strzykawkę do zgłębnika, trzymając strzykawkę w powyższej pozycji.
5. Potrząsnąć strzykawkę i odwrócić ją końcówką zwróconą do dołu. Niezwłocznie wstrzyknąć 5-10 ml do zgłębnika. Po wstrzyknięciu odwrócić strzykawkę i potrząsnąć (strzykawkę należy trzymać końcówką zwróconą do góry, aby uniknąć zatkania końcówki).
6. Odwrócić strzykawkę końcówką do dołu i niezwłocznie wstrzyknąć kolejne 5-10 ml do zgłębnika. Powtarzać procedurę, aż strzykawka będzie pusta.
7. Napęlić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza i powtórzyć krok 5 w razie potrzeby, aby wypłukać osad pozostały w strzykawce. W przypadku niektórych zgłębników konieczne jest dodanie 50 ml wody.

7 PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Renantos Pharmavertriebsgesellschaft mbH
Beethovenstraße 10
89340 Leipheim
Niemcy

8 NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20 mg: 20327
40 mg: 20328

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

26.06.2012

**10 DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

31.10.2013