

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazole Mylan, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 42,5 mg soli sodowej esomeprazolu, co odpowiada 40 mg esomeprazolu.
Jedna fiolka zawiera mniej niż 1 ml sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji
Porowata bryłka lub proszek o barwie od białej do kremowej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Esomeprazol w postaci do wstrzykiwań i infuzji wskazany jest do stosowania:

U dorosłych

- W leczeniu hamującym wydzielanie kwasu żołądkowego, kiedy użycie drogi doustnej nie jest możliwe, np.:
 - w chorobie refluksowej przełyku u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej przełyku i (lub) ciężkimi objawami refluksu
 - w leczeniu owrzodzeń żołądka związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ)
 - w profilaktyce owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ, u pacjentów z grup ryzyka
- W profilaktyce nawrotów krwawienia po endoskopii leczniczej z powodu ostrego krwawienia z owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy.

U dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat

- W leczeniu hamującym wydzielanie kwasu żołądkowego, kiedy użycie drogi doustnej nie jest możliwe, np.:
 - w chorobie refluksowej przełyku u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej przełyku i (lub) ciężkimi objawami refluksu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

W leczeniu hamującym wydzielanie kwasu żołądkowego, kiedy użycie drogi doustnej nie jest możliwe

Pacjentów, którzy nie mogą przyjmować leków doustnie, można leczyć parenteralnie dawką 20-40 mg raz na dobę.

Pacjentów z *refluksowym zapaleniem błony śluzowej przełyku* należy leczyć dawką 40 mg raz na dobę.

Pacjentów leczonych objawowo z powodu *choroby refluksowej* należy leczyć dawką 20 mg raz na dobę.

Zazwyczaj stosowana dawka w *leczeniu owrzodzeń żołądka związanych ze stosowaniem NLPZ* wynosi 20 mg raz na dobę.

W *profilaktyce owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ* u pacjentów z grup ryzyka należy stosować dawkę 20 mg raz na dobę.

Zwykle leczenie dożylnie powinno się prowadzić krótko i przejść na leczenie doustne, jak tylko będzie to możliwe.

W profilaktyce nawrotów krwawienia z owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy

Po leczniczej endoskopii wykonanej z powodu ostrego krwawienia, z owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy, należy podać 80 mg we wlewie jednorazowym trwającym 30 minut, po którym należy podać wlew ciągły w dawce 8 mg/h przez 3 doby (72 godziny).

Po okresie leczenia pozajelitowego należy zastosować doustne leczenie hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego.

Sposób podawania

Przygotowanie zrekonstruowanego roztworu, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcie

Dawka 40 mg

Zrekonstruowany roztwór należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego co najmniej 3 minuty.

Dawka 20 mg

Połowę zrekonstruowanego roztworu należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego około 3 minut.

Wszelkie pozostałości roztworu należy usunąć.

Infuzja

Dawka 40 mg

Zrekonstruowany roztwór należy podać w postaci wlewu dożylnego trwającego od 10 do 30 minut.

Dawka 20 mg

Połowę zrekonstruowanego roztworu należy podać w postaci wlewu dożylnego trwającego od 10 do 30 minut. Wszelkie pozostałości roztworu należy usunąć.

Dawka jednorazowa 80 mg

Zrekonstruowany roztwór należy podać w postaci ciągłego wlewu dożylnego trwającego 30 minut.

Dawka 8 mg/h

Zrekonstruowany roztwór należy podać w postaci ciągłego wlewu dożylnego trwającego 71,5 godziny (wyliczona prędkość wlewu 8 mg/h. Okres ważności zrekonstruowanego roztworu, patrz punkt 6.3).

Dzieci i młodzież

Dawkowanie

Doświadczenie ze stosowaniem esomeprazolu u niemowląt w wieku poniżej roku jest ograniczone, w związku z czym stosowanie tego produktu leczniczego nie jest zalecane. Patrz punkt 5.1.

U dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat

W leczeniu hamującym wydzielanie kwasu żołądkowego, kiedy użycie drogi doustnej nie jest możliwe

Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować leków doustnie, mogą być leczeni pozajelitowo raz na dobę w ramach pełnego okresu leczenia z powodu choroby refluksowej przełyku (patrz dawki w tabeli poniżej).

Zwykle leczenie dożylnie powinno się prowadzić krótko i przejść na leczenie doustne, jak tylko będzie to możliwe.

Zalecane dawki dożylnie esomeprazolu

Grupa wiekowa	Leczenie nadżerkowego refluksowego zapalenia błony śluzowej przełyku	Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku
1-11 lat	Masa ciała <20 kg: 10 mg raz na dobę Masa ciała ≥20 kg: 10 mg lub 20 mg raz na dobę	10 mg raz na dobę
12-18 lat	40 mg raz na dobę	20 mg raz na dobę

Sposób podawania

Przygotowanie zrekonstruowanego roztworu, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcie

Dawka 40 mg

5 ml zrekonstruowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego co najmniej 3 minuty.

Dawka 20 mg

2,5 ml, czyli połowę zrekonstruowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego co najmniej 3 minuty. Wszelkie pozostałości roztworu należy usunąć.

Dawka 10 mg

1,25 ml zrekonstruowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego co najmniej 3 minuty. Wszelkie pozostałości roztworu należy usunąć.

Infuzja

Dawka 40 mg

Zrekonstruowany roztwór należy podać w postaci wlewu dożylnego trwającego od 10 do 30 minut.

Dawka 20 mg

Połowę zrekonstruowanego roztworu należy podać w postaci wlewu dożylnego trwającego od 10 do 30 minut. Wszelkie pozostałości roztworu należy usunąć.

Dawka 10 mg

Jedną czwartą zrekonstruowanego roztworu należy podać w postaci wlewu dożylnego trwającego od 10 do 30 minut. Wszelkie pozostałości roztworu należy usunąć.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek nie ma konieczności modyfikowania dawkowania.

Ze względu na ograniczone doświadczenia u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek omawiany produkt leczniczy powinien u tych pacjentów być stosowany z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności wątroby

Choroba refluksowa przełyku: U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie ma konieczności modyfikowania dawkowania. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 20 mg esomeprazolu (patrz punkt 5.2).

Krwawiące owrzodzenia

U pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby nie ma konieczności modyfikowania dawkowania. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby po podaniu dawki początkowej 80 mg esomeprazolu w postaci wlewu dożylnego wystarczające może być podanie ciągłego wlewu dożylnego w dawce 4 mg/h przez 71,5 godziny (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma potrzeby modyfikowania dawkowania u pacjentów w podeszłym wieku.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, czyli esomeprazol, inne podstawione benzoimidazole lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku obecności jakichkolwiek objawów alarmowych (np. znaczny niezamierzony spadek masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, krwiste wymioty, smoliste stolce) oraz w przypadku stwierdzenia lub podejrzenia owrzodzenia żołądka należy w pierwszej kolejności wykluczyć tło nowotworowe, bowiem esomeprazol może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych przez bakterie z rodzaju *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania esomeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeśli łączne stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej zostanie uznane za nieuniknione, zaleca się wówczas ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjenta w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z dodatkiem 100 mg rytonawiru, przy czym nie należy przekraczać dawki 20 mg esomeprazolu.

Esomeprazol, podobnie jak wszystkie inne leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, może prowadzić do zmniejszenia wchłaniania witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) z powodu hipochlorhydrii. Fakt ten należy brać pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami witaminy B₁₂ w organizmie lub narażonych na zwiększone ryzyko obniżonego wchłaniania tej witaminy wskutek długotrwałego stosowania omawianego produktu leczniczego.

Esomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Przy rozpoczynaniu i kończeniu stosowania esomeprazolu należy brać pod uwagę możliwe jego interakcje z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwuje się interakcje między klopidoogrelem a omeprazolem (patrz punkt 4.5). Kliniczne znaczenie tych interakcji jest niepewne. Jako środek ostrożności należy jednak unikać jednoczesnego stosowania esomeprazolu i klopidoogrelu.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów pompy protonowej (IPP), np. za pomocą esomeprazolu, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok, opisywano ciężką hipomagnezemię. Mogą pojawiać się poważne objawy hipomagnezemu, takie jak zmęczenie,

tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, choć objawy te mogą rozwijać się niepostrzeżenie i umknąć uwadze lekarza. U większości pacjentów objawy hipomagnezemu uległy złagodzeniu po uzupełnieniu zapasów tego pierwiastka i odstawieniu IPP. U pacjentów, u których spodziewane jest długotrwałe stosowanie IPP lub którzy stosują IPP łącznie z digoksyną lub lekami mogącymi wywoływać hipomagnezemię (np. diuretykami), lekarz powinien rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed włączeniem IPP, a następnie okresowe oznaczanie stężenia magnezu w trakcie stosowania IPP.

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli stosowane są w wysokich dawkach i przez długi czas (ponad rok), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamań w obrębie stawu biodrowego, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych znanych czynników ryzyka. Z badań obserwacyjnych wynika, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Za ten wzrost zagrożenia złamaniami częściowo mogą być odpowiedzialne inne czynniki ryzyka. Pacjenci narażeni na ryzyko osteoporozy powinni być objęci opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi i powinni przyjmować odpowiednią ilość witaminy D i wapnia.

Podostry skórny toczeń rumieniowaty (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej związane jest w bardzo rzadkich przypadkach z SCLE (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus*). W przypadku wystąpienia uszkodzeń, zwłaszcza w obrębie obszarów nasłonecznionych skóry i jeśli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien skontaktować się bezwzględnie z lekarzem, który powinien rozważyć przerwanie stosowania pantoprazolu. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej, mogą zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE w trakcie stosowania z innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać wyniki badań wykrywających obecność guzów neuroendokrynych. W celu uniknięcia tego zakłócenia, należy przerwać leczenie lekiem Omeprazol Mylan na co najmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartość stężenia CgA i gastryny nie wróciły do zakresu referencyjnego, pomiar należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania nad interakcjami wykonywano tylko z udziałem dorosłych.

Wpływ esomeprazolu na farmakokinetykę innych leków

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Zahamowanie wydzielania kwasu żołądkowego w trakcie stosowania esomeprazolu lub innych IPP może prowadzić do osłabienia lub wzmocnienia wchłaniania produktów leczniczych, których wchłanianie zależy od pH. Podobnie jak to ma miejsce w przypadku innych produktów leczniczych obniżających kwasowość wnętrza żołądka, w trakcie stosowania esomeprazolu może dochodzić do upośledzenia wchłaniania takich produktów leczniczych, jak ketokonazol, itrakonazol czy erlotynib, oraz do wzmocnienia wchłaniania digoksyny. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg/dobę) i digoksyny u zdrowych osobników prowadziło do zwiększenia biodostępności digoksyny o 10% (a u dwóch na dziesięciu osobników nawet o 30%). Toksyczność digoksyny rzadko była opisywana. Należy jednak zachować ostrożność przy podawaniu esomeprazolu w wysokich dawkach pacjentom w podeszłym wieku. Powinno się wzmocnić monitorowanie stężenia digoksyny podawanej w celach leczniczych.

Opisywano przypadki interakcji między omeprazolem a niektórymi inhibitorami proteazy. Znaczenie kliniczne mechanizmów leżących u podłoża tych interakcji nie we wszystkich przypadkach jest znane. Zwiększone pH żołądkowe podczas stosowania omeprazolu może prowadzić do zmian wchłaniania inhibitorów proteazy. Inne możliwe mechanizmy interakcji obejmują hamowanie aktywności CYP2C19.

Jeżeli chodzi o atazanawir i nelfinawir, opisywano obniżone stężenia w surowicy, kiedy leki te stosowane były łącznie z omeprazolem, w związku z czym nie zaleca się ich łączenia. Jednoczesne stosowanie u zdrowych ochotników omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) z atazanawirem w dawce 300 mg z dodatkiem 100 mg rytonawiru prowadziło do znacznego obniżenia ekspozycji na atazanawir (do około 75-procentowego spadku AUC, C_{max} i C_{min}). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie skompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie u zdrowych ochotników omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) z atazanawirem w dawce 400 mg z dodatkiem 100 mg rytonawiru prowadziło do obniżenia ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu z ekspozycją stwierdzaną przy stosowaniu atazanawiru w dawce 300 mg z dodatkiem 100 mg rytonawiru raz na dobę bez omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) prowadziło do obniżenia średnich wartości AUC, C_{max} i C_{min} nelfinawiru o 36–39% oraz do obniżenia średnich wartości AUC, C_{max} i C_{min} farmakologicznie czynnego metabolitu M8 o 75–92%. Jeżeli chodzi o sakwinawir (stosowany z dodatkiem rytonawiru), to podczas jednoczesnego stosowania tego leku z omeprazolem (w dawce 40 mg raz na dobę) stwierdzano zwiększone stężenie sakwinawiru (80–100%). Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie wpływało na poziom ekspozycji na darunawir (stosowany z dodatkiem rytonawiru) ani amprenawir (stosowany z dodatkiem rytonawiru). Stosowanie esomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie wpływało na poziom ekspozycji na amprenawir (stosowany z dodatkiem rytonawiru i bez dodatku rytonawiru). Stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę nie wpływało na poziom ekspozycji na lopinawir (stosowany z dodatkiem rytonawiru). Ze względu na podobne efekty farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i esomeprazolu jednoczesne stosowanie esomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane, a jednoczesne stosowanie esomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane.

Leki metabolizowane przez CYP2C19

Esomeprazol hamuje aktywność CYP2C19 — głównego enzymu metabolizującego esomeprazol. W związku z tym, kiedy esomeprazol jest łączony z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., stężenie tych leków w osoczu może ulegać zwiększeniu i konieczne jest w związku z tym obniżenie ich dawkowania. Jednoczesne doustne podanie 30 mg esomeprazolu prowadziło do obniżenia o 45% klirensu diazepamu, będącego substratem CYP2C19. Jednoczesne doustne podanie 40 mg esomeprazolu i fenytoiny prowadziło do obniżenia o 13% stężenia fenytoiny przed podaniem kolejnej dawki leku u pacjentów z padaczką. Zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu, w okresie włączania i odstawiania esomeprazolu. Podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) prowadzi do zwiększenia C_{max} worykonazolu (będącego substratem CYP2C19) o 15% i jego AUC o 41%.

W wyniku jednoczesnego doustnego podania 40 mg esomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną w badaniu klinicznym stwierdzono, że czasy krzepnięcia utrzymują się w akceptowalnych zakresach. W okresie po dopuszczeniu postaci doustnej esomeprazolu do obrotu stwierdzono natomiast kilka izolowanych przypadków istotnego klinicznie podwyższenia wartości INR przy jednoczesnym stosowaniu tych leków. Przy włączaniu i odstawianiu esomeprazolu u pacjentów leczonych warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny zaleca się zatem monitorowanie stanu pacjenta.

Zarówno omeprazol, jak i esomeprazol są inhibitorami CYP2C19. W badaniu ze skrzyżowaniem grup omeprazol podawany w dawce 40 mg zdrowym osobnikom prowadził do zwiększenia C_{max} i AUC cylostazolu o odpowiednio 18% i 26% oraz do zwiększenia C_{max} i AUC jednego z jego farmakologicznie czynnych metabolitów o odpowiednio 29% i 69%.

U zdrowych osobników jednoczesne doustne podanie 40 mg esomeprazolu i cyzaprydu prowadziło do zwiększenia o 32% wartości AUC cyzaprydu i do wydłużenia o 31% półokresu eliminacji ($t_{1/2}$) tego leku, jednak bez istotnego wzrostu maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Nieznacznie wydłużony odstęp QTc stwierdzany po podaniu samego cyzaprydu nie ulegał dalszemu wydłużeniu, kiedy cyzapryd podawany był w skojarzeniu z esomeprazolem.

Stwierdzono, że esomeprazol nie wywiera żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę amoksycyliny ani chinidyny.

Nie przeprowadzono żadnych badań interakcji ze schematem wysokodawkowym (80 mg + 8 mg/h). Wpływ esomeprazolu na leki metabolizowane przez CYP2C19 może być bardziej wyrażony podczas stosowania tego schematu dawkowania, w związku z czym podczas wspomnianego 3-dniowego okresu leczenia pacjenci powinni być ściśle monitorowani.

Badania z udziałem zdrowych osobników wykazały istnienie interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznych między klopidoogrelem (dawka nasycająca 300 mg + dawka podtrzymująca 75 mg/dobę) i esomeprazolem (40 mg *po.* raz na dobę) prowadzących do zmniejszenia o średnio 40% ekspozycji na farmakologicznie czynny metabolit klopidoogrelu i prowadzących do zmniejszenia maksymalnego hamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi o średnio 14%.

Kiedy klopidoogrel był podawany łącznie z produktem złożonym zawierającym 20 mg esomeprazolu i 81 mg ASA i porównywany ze stosowaniem samego klopidoogrelu w badaniu z udziałem zdrowych osobników, stwierdzano spadek ekspozycji na farmakologicznie czynny metabolit klopidoogrelu o prawie 40%. Natomiast maksymalny poziom hamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi u tych osób był w grupie otrzymującej sam klopidoogrel i w grupie otrzymującej produkt złożony (esomeprazol + ASA) taki sam.

Dane z badań obserwacyjnych i klinicznych dotyczące implikacji klinicznych interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznych esomeprazolu, jeżeli chodzi o duże zdarzenia sercowo-naczyniowe, są niespójne. Jako środek ostrożności należy zatem unikać jednoczesnego stosowania esomeprazolu i klopidoogrelu.

Mechanizm nieznan

Stwierdzono, że jednoczesne stosowanie esomeprazolu z takrolimusem zwiększa stężenie tego drugiego w surowicy.

Stwierdzono, że przy łącznym podawaniu IPP z metotreksatem stężenie tego drugiego u niektórych pacjentów wzrasta. Przy stosowaniu metotreksatu w wysokich dawkach może być konieczne rozważenie tymczasowego wstrzymania stosowania esomeprazolu.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę esomeprazolu

Esomeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne stosowanie doustne esomeprazolu z inhibitorem CYP3A4 klarytromycyną (w dawce 500 mg dwa razy na dobę) prowadziło do podwojenia ekspozycji (AUC) na esomeprazol.

Jednoczesne stosowanie esomeprazolu z inhibitorem jednocześnie CYP2C19 i CYP3A4 może prowadzić do ponad dwukrotnego zwiększenia ekspozycji na esomeprazol. Inhibitor zarówno CYP2C19, jak i CYP3A4 - worykonazol - zwiększa AUC omeprazolu o 280%. Ani w pierwszej, ani w drugiej z wymienionych sytuacji nie ma generalnie potrzeby modyfikowania dawkowania esomeprazolu. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i u pacjentów, u których stosowanie esomeprazolu jest wskazane długoterminowo, powinno się rozważyć zmodyfikowanie dawkowania.

Leki, co do których wiadomo, że indukują CYP2C19 lub CYP3A4 bądź też oba te izoenzymy (np. ryfampicyna i ziele dziurawca), mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia esomeprazolu w surowicy w wyniku nasilania jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dostępne dane na temat ciąży, podczas których doszło do ekspozycji na esomeprazol, są ograniczone. W badaniach na zwierzętach, którym podawano esomeprazol, nie stwierdzono bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy. W badaniach na zwierzętach, którym podawano mieszaninę racemiczną, nie stwierdzono bezpośredniego ani pośredniego

szkodliwego wpływu na ciążę, poród ani rozwój poporodowy. Przepisując esomeprazol kobietom w ciąży należy zachować ostrożność.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy esomeprazol przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono badań z udziałem kobiet znajdujących się w okresie laktacji. Esomeprazolu nie należy w związku z tym stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność

Brak danych dotyczących wpływu esomeprazolu na płodność u ludzi. W badaniach na zwierzętach nie stwierdzono żadnego wpływu omeprazolu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Istnieje niewielkie prawdopodobieństwo, aby esomeprazol wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W programie badań klinicznych dotyczących esomeprazolu podawanego doustnie lub dożylnie oraz w okresie porejestracyjnym dla esomeprazolu podawanego doustnie stwierdzono lub podejrzewano wymienione poniżej działania niepożądane. Działania niepożądane wymieniono w podziale na następujące kategorie częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$), częstość nieznaną (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznaną
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			leukopenia, małopłytkowość	agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna / wstrząs anafilaktyczny		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		obrzęki obwodowe	hiponatremia		hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia może korelować z hipokalcemią. Hipomagnezemia może też być związana z hipokaliemią.

Zaburzenia psychiczne		bezsensowność	pobudzenie psychoruchowe, splątanie, depresja	agresja, omamy	
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	zaburzenia równowagi, parestezje, senność	zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka		nieostre 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, polipy trawienne (łagodne)	suchość w jamie ustnej	zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego		mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		wzrost aktywności enzymów wątrobowych	zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej stwierdzoną chorobą wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	reakcje w miejscu podania*	zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka	łysienie, nadwrażliwość na światło	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	toczeń rumieniowaty (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		złamania w obrębie stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	bóle stawowe, bóle mięśniowe	osłabienie siły mięśniowej	

Zaburzenia nerek i dróg moczowych				śródmiaższowe zapalenie nerek; u części pacjentów stwierdzano jednocześnie niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			ogólnie złe samopoczucie, wzmożona potliwość		

*) Reakcje w miejscu podania stwierdzano głównie w badaniu, w którym miała miejsce ekspozycja na duże dawki przez 3 doby (72 godziny). Patrz punkt 5.3.

W pojedynczych przypadkach pacjentów w stanie krytycznym, którzy otrzymywali omeprazol (racemat) we wstrzyknięciach dożylnych, szczególnie w dużych dawkach, dochodziło do nieodwracalnego upośledzenia wzroku; jednak związku przyczynowo-skutkowego nie wykazano.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, międzynarodowe badanie w celu oceny farmakokinetyki dawek wielokrotnych esomeprazolu podawanych przez 4 doby z częstotliwością raz na dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat (patrz punkt 5.2). Ocenie bezpieczeństwa poddano łącznie 57 pacjentów (8 dzieci w grupie wiekowej 1–5 lat). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa pokrywają się z poznanym już wcześniej profilem bezpieczeństwa esomeprazolu, przy czym nie stwierdzono żadnych nowych sygnałów mogących świadczyć o problemach z bezpieczeństwem.

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:

Departament 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

Fax: +48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dane na temat zamierzonego przedawkowania są bardzo ograniczone. Objawy opisane w związku z doustnym przyjęciem dawki 280 mg miały postać objawów żołądkowo-jelitowych i osłabienia siły mięśniowej. Przyjęcie doustnych dawek pojedynczych esomeprazolu wynoszących 80 mg i dożylnych wynoszących 308 mg w okresie 24 godzin nie prowadziło do pojawienia się jakichkolwiek objawów. Nie jest znana swoista odtrutka.

Esomeprazol jest silnie wiązany przez białka osocza, w związku z czym nie poddaje się łatwo dializie. Jak w każdym przypadku przedawkowania, leczenie powinno mieć charakter objawowy i powinno zapewniać podtrzymanie podstawowych czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC05

Esomeprazol to izomer *S* omeprazolu, który zmniejsza wydzielanie kwasu żołądkowego w oparciu o swoisty mechanizm działania. Mechanizm ten polega na swoistym hamowaniu pompy protonowej znajdującej się w komórkach okładzinowych żołądka. Zarówno izomer *R*, jak i *S* omeprazolu wykazuje podobną aktywność farmakodynamiczną.

Miejsce i mechanizm działania

Esomeprazol jest słabą zasadą; ulega on koncentracji i przemianie do postaci farmakologicznie czynnej w silnie kwasowym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność H^+/K^+ -ATP-azy - pompy protonowej, hamując zarówno podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu żołądkowego.

Wpływ na wydzielanie kwasu żołądkowego

U pacjentów z objawową chorobą refluksową przełyku, po 5 dniach doustnego podawania esomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg pH w świetle żołądka utrzymywało się powyżej wartości 4 przez odpowiednio średnio 13 i 17 godzin w ciągu doby. Efekt ten jest podobny bez względu na to, czy esomeprazol jest podawany doustnie, czy dożylnie.

Postępując się AUC jako parametrem zastępczym dla stężenia w osoczu, wykazano związek pomiędzy hamowaniem wydzielania kwasu żołądkowego a ekspozycją na esomeprazol po jego doustnym podaniu.

U zdrowych osobników, w trakcie dożylnego podawania 80 mg esomeprazolu we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, a następnie podczas podawania tego leku w ciągłym wlewie dożylnym w dawce 8 mg/h przez 23,5 godziny, pH w świetle żołądka powyżej 4 utrzymywało się przez średnio 21 godzin w ciągu doby, a pH powyżej 6 — przez 11-13 godzin w ciągu doby.

Efekty lecznicze zahamowania wydzielania kwasu żołądkowego

Wygojenie refluksowego zapalenia błony śluzowej przełyku przy użyciu esomeprazolu w dawce 40 mg uzyskuje się u około 78% pacjentów po 4 tygodniach stosowania doustnego i u 93% pacjentów po 8 tygodniach stosowania doustnego.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem z owrzodzenia trawiennego stopnia Ia, Ib, IIa lub IIb wg klasyfikacji Forresta (odpowiednio: 9%, 43%, 38% i 10%) zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej esomeprazol w postaci roztworu do infuzji ($n = 375$) lub grupy otrzymującej placebo ($n = 389$). Po uzyskaniu hemostazy endoskopowej pacjenci otrzymali esomeprazol w dawce 80 mg w postaci wlewu dożylnego trwającego 30 minut, a następnie ciągły wlew dożylny w dawce 8 mg/h albo placebo przez 72 godziny. Po początkowym okresie 72 godzin wszyscy pacjenci otrzymywali w warunkach otwartej próby esomeprazol w dawce 40 mg przez 27 dni w celu zahamowania wydzielania kwasu żołądkowego. Częstość nawrotów krwawienia w ciągu 3 dni wyniosła 5,9% w grupie leczonej esomeprazolem i 10,3% w grupie otrzymującej placebo. W okresie 30 dni po leczeniu nawrót krwawienia nastąpił u 7,7% pacjentów leczonych esomeprazolem i 13,6% pacjentów otrzymujących placebo.

Inne efekty związane z zahamowaniem wydzielania kwasu żołądkowego

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Z powodu zmniejszenia kwaśności żołądka zwiększa się również stężenie CgA. Zwiększone stężenie 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 pomiarami stężenia CgA. Umożliwi to powrót stężeniom CgA, które mogły zostać fałszywie zwiększone w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

Podczas długotrwałego stosowania esomeprazolu, zarówno u dzieci, jak i u dorosłych, stwierdzano zwiększoną liczbę komórek ECL, co najprawdopodobniej było związane ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Uważa się, że obserwacje te nie mają żadnego znaczenia klinicznego.

W trakcie długotrwałego doustnego stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu żołądkowego stwierdzano nieco zwiększoną częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te stanowią fizjologiczną konsekwencję silnego zahamowania wydzielania kwasu żołądkowego, mają charakter łagodny i wydają się odwracalne.

Obniżona kwasowość żołądka spowodowana dowolną przyczyną, np. stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, prowadzi do zwiększenia liczby bakterii, które w normalnych warunkach występują w świetle przewodu pokarmowego. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych przez bakterie z rodzaju *Salmonella* i *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych prawdopodobnie również przez *Clostridium difficile*.

Dzieci i młodzież

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (z udziałem 98 pacjentów w wieku od 1 do 11 miesięcy) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania esomeprazolu u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku. Esomeprazol w dawce 1 mg/kg raz na dobę podawano doustnie przez 2 tygodnie (faza badania w warunkach otwartej próby), a 80 pacjentów włączono do dodatkowych 4 tygodni badania (faza badania w warunkach podwójnie ślepej próby, z leczeniem i odstawieniem leczenia). Nie stwierdzono istotnej różnicy między esomeprazolem i placebo w zakresie głównego punktu końcowego, którym był czas do odstawienia badanego leku z powodu nasilenia się objawów.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (z udziałem 52 pacjentów w wieku poniżej 1 miesiąca) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania esomeprazolu u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku. Esomeprazol podawano w dawce 0,5 mg/kg raz na dobę przez minimum 10 dni. Nie stwierdzono istotnej różnicy między esomeprazolem i placebo w zakresie głównego punktu końcowego, którym była zmiana, w stosunku do wartości wyjściowych, liczby wystąpienia objawów choroby refluksowej przełyku.

We wspomnianych badaniach na populacji pediatrycznej stwierdzono ponadto, że stosowanie esomeprazolu w dawce 0,5 mg/kg u niemowląt w wieku poniżej 1 miesiąca i w dawce 1,0 mg/kg u niemowląt w wieku od 1 do 11 miesięcy prowadziło do obniżenia średniego procenta czasu, w którym pH w świetle przełyku było mniejsze od 4.

Profil bezpieczeństwa wydawał się być podobny do profilu bezpieczeństwa stwierdzanego u dorosłych.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z chorobą refluksową przełyku (w wieku od <1 do 17 lat) stosujących przewlekłe IPP u 61% pacjentów stwierdzono niewielkiego stopnia hiperplazję komórek ECL o niewiadomym znaczeniu klinicznym, czemu nie towarzyszył rozwój zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka ani rozwój rakowiaków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

Metabolizm i eliminacja

Esomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP). Metabolizm esomeprazolu w dużej części zależy od polimorficznego CYP2C19, odpowiedzialnego za wytwarzanie hydroksy- i desmetylometabolitów esomeprazolu. Pozostała część esomeprazolu jest metabolizowana przez inną swoistą izoformę, CYP3A4, odpowiedzialną za tworzenie sulfonu esomeprazolu, który jest głównym metabolitem esomeprazolu występującym w osoczu.

Podane poniżej parametry odnoszą się głównie do farmakokinetyki esomeprazolu u osób z funkcjonalnym enzymem CYP2C19 zaliczanych do osób szybko metabolizujących.

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 l/h po podaniu pojedynczym i około 9 l/h po podaniu wielokrotnym. Półokres eliminacji wynosi około 1,3 godziny w przypadku podawania wielokrotnego, raz na dobę. Całkowita ekspozycja na esomeprazol (AUC) ulega zwiększeniu w przypadku podawania wielokrotnego. Wzrost ten jest zależny od dawki i w przypadku podawania wielokrotnego prowadzi do nieliniowego związku między dawką a AUC. Owa zależność od czasu i dawki spowodowana jest osłabieniem metabolizmu pierwszego przejścia i klirensu ogólnoustrojowego, co najprawdopodobniej spowodowane jest zahamowaniem enzymu CYP2C19 przez esomeprazol i/lub jego metabolit sulfonowy.

Przy stosowaniu raz na dobę esomeprazol ulega całkowitej eliminacji z osocza między kolejnymi dawkami, nie wykazując tendencji do kumulacji.

Przy podaniu wielokrotnym dawki 40 mg we wstrzyknięciach dożylnych średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi około 13,6 $\mu\text{mol/l}$. Średnie maksymalne stężenie w osoczu po analogicznych dawkach doustnych wynosi około 4,6 $\mu\text{mol/l}$. Po podaniu dożylnym stwierdza się mniejszy wzrost (o około 30%) całkowitej ekspozycji niż po podaniu doustnym. Stwierdza się zależny od dawki liniowy wzrost ekspozycji całkowitej po dożylnym podaniu esomeprazolu w 30-minutowym wlewie (40 mg, 80 mg lub 120 mg), po którym lek ten podawany jest w ciągłym wlewie dożylnym (4 mg/h lub 8 mg/h) przez 23,5 godziny.

Główne metabolity esomeprazolu nie wywierają żadnego wpływu na wydzielanie kwasu żołądkowego. Prawie 80% dawki doustnej esomeprazolu ulega wydaleniu w postaci metabolitów z moczem, a reszta — z kałem. Mniej niż 1% leku macierzystego stwierdza się w moczu.

Szczególne populacje pacjentów

Około $2,9 \pm 1,5\%$ populacji nie posiada funkcjonalnego enzymu CYP2C19 - osoby te określane są mianem osób wolno metabolizujących. U tych osób esomeprazol najprawdopodobniej metabolizowany jest przez CYP3A4. W przypadku podawania wielokrotnego esomeprazolu w dawce 40 mg z częstotliwością raz na dobę średnia całkowita ekspozycja była około 100% większa u osób wolno metabolizujących niż u osób z funkcjonalnym enzymem CYP2C19 (czyli u osób szybko metabolizujących). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było u tych osób wyższe o około 60%. Podobne różnice stwierdzano w przypadku dożylnego podawania esomeprazolu. Obserwacje te nie mają żadnego znaczenia dla dawkowania esomeprazolu.

U osób w podeszłym wieku (w wieku od 71 do 80 lat) nie stwierdza się żadnych istotnych zmian w metabolizmie esomeprazolu.

Po jednorazowym podaniu doustnym dawki 40 mg esomeprazolu średnia całkowita ekspozycja u kobiet jest około 30% większa niż u mężczyzn. Przy podaniu wielokrotnym raz na dobę różnic

między płciami nie stwierdza się. Podobne różnice stwierdzano w przypadku dożylnego podawania esomeprazolu. Obserwacje te nie mają żadnego znaczenia dla dawkowania esomeprazolu.

Metabolizm esomeprazolu u pacjentów z łagodnym lub umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby może być upośledzony. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby tempo przemian metabolicznych jest obniżone, co prowadzi do podwojenia ekspozycji całkowitej na esomeprazol. W związku z powyższym u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby i chorobą refluksową przełyku nie należy przekraczać dawki maksymalnej wynoszącej 20 mg. U pacjentów z krwawiącymi owrzodzeniami i ciężkim zaburzeniem czynności wątroby po podaniu dawki początkowej 80 mg esomeprazolu w postaci wlewu dożylnego wystarczające może być podanie ciągłego wlewu dożylnego w dawce maksymalnie 4 mg/h przez 71,5 godziny. Esomeprazol i jego główne metabolity nie wykazują tendencji do kumulowania się przy podawaniu esomeprazolu raz na dobę.

Nie przeprowadzono żadnych badań u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Ponieważ nerki nie są odpowiedzialne za wydalanie esomeprazolu, a jedynie za wydalanie jego metabolitów, u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie należy się spodziewać jakichkolwiek zmian w metabolizmie esomeprazolu.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, otwartym, międzynarodowym badaniu klinicznym esomeprazol podawany był raz na dobę w 3-minutowym wstrzyknięciu przez cztery kolejne dni. Do badania włączono 59 pacjentów pediatrycznych w wieku od 0 do 18 lat; badanie ukończyło 50 pacjentów (w tym 7 dzieci z grupy wiekowej 1-5 lat) i u chorych tych przeprowadzono ocenę farmakokinetyki esomeprazolu. W poniższej tabeli podano wartości ekspozycji ogólnoustrojowej na esomeprazol po podaniu dożylnym w postaci 3-minutowego wstrzyknięcia u pacjentów pediatrycznych i zdrowych dorosłych. Podane w tabeli wartości to średnie geometryczne (zakresy). Dawka 20 mg dla dorosłych podawana była w 30-minutowym wlewie. Wartość $C_{ss,max}$ była oznaczana 5 minut po podaniu dawki we wszystkich grupach pediatrycznych oraz 7 minut po podaniu dawki u dorosłych w przypadku dawki 40 mg oraz po zakończeniu wlewu w u dorosłych w przypadku dawki 20 mg.

Grupa wiekowa	Grupa dawkowania	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss,max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 mies.*	0,5 mg/kg (n = 6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 mies.*	1,0 mg/kg (n = 6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 lat	10 mg (n = 7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 lat	10 mg (n = 8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n = 8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n = 6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 lat	20 mg (n = 6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n = 8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Dorośli	20 mg (n = 22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n = 41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

*) Pacjent w grupie wiekowej 0-1 mies. definiowany był jako pacjent w skorygowanym wieku od co najmniej 32 pełnych tygodni do mniej niż 44 pełnych tygodni, przy czym skorygowany wiek stanowił sumę wieku ciążowego i wieku po urodzeniu w pełnych tygodniach. Pacjent w grupie wiekowej 1-11 mies. był w skorygowanym wieku od co najmniej 44 pełnych tygodni.

**) Dwóch pacjentów zostało wykluczonych. Jeden najprawdopodobniej był pod względem CYP2C19 osobą wolno metabolizującą, a drugi otrzymywał jednocześnie inhibitor CYP3A4. Z przewidywań opartych na modelach wynika, że wartość $C_{ss,max}$ po podaniu dożylnym esomeprazolu w 10-minutowym, 20-minutowym i 30-minutowym wlewie ulega obniżeniu, odpowiednio, o średnio

37-49%, 54-66% i 61-72% we wszystkich grupach wiekowych i grupach dawkowania w porównaniu do podania dawki w postaci 3-minutowego wstrzyknięcia.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane przedkliniczne wynikające z konwencjonalnych badań toksyczności po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym, badań toksyczności zarodkowo-płodowej i badań mutagenności nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Potencjalny wpływesomeprazolu na płodność i rozrodczość oceniono na podstawie badań nad omeprazolem. Stwierdzono, że omeprazol podawany szczurom w dawkach doustnych sięgających 138 mg/kg/dobę (co odpowiada około 9-krotności maksymalnej dawki omeprazolu u człowieka w przeliczeniu na pole powierzchni ciała) nie wywiera żadnego wpływu na rozrodczość badanych zwierząt.

Badania rakotwórczości przeprowadzone na szczurach, którym podawano doustnie mieszaninę racemiczną, wykazały hiperplazję komórek ECL i rozwój rakowiaków. Wymienione zmiany w obrębie żołądka wynikają ze znacznej i długo utrzymującej się hipergastrynemii spowodowanej zmniejszonym wytwarzaniem kwasu żołądkowego i obserwowane są u szczurów po długotrwałym stosowaniu inhibitorów wydzielania kwasu żołądkowego. W programie badań nieklinicznych dotyczących stosowaniaesomeprazolu w postaci przeznaczonej do podawania dożylnego nie stwierdzono żadnych cech świadczących o podrażnieniu naczyń, choć odnotowano łagodną reakcję zapalną w obrębie tkanek w miejscu wstrzyknięcia po iniekcji podskórnej (okołożylny). Patrz punkt 4.8.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata.

Okres ważności po rekonstytucji

Trwałość chemiczną i fizyczną wykazano dla okresu 12 godzin w temperaturze 25°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt powinien zostać wykorzystany natychmiast.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Warunki przechowywania zrekonstruowanego produktu leczniczego, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka tubularna o pojemności 5 ml wykonana ze szkła flintowego typu I zamknięta ciemnoszarym korkiem z gumy bromobutyłowej o średnicy 20 mm i jasnożółtym kapsłem aluminiowym typu „flip-off” o średnicy 20 mm.

Wielkości opakowań: 1 fiolka, 1 x 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem zrekonstruowany roztwór należy poddać ocenie wzrokowej pod kątem obecności w nim cząstek stałych i zmiany zabarwienia.

Roztwór należy stosować, tylko jeśli jest przezroczysty. Do jednorazowego użytku.

W przypadku podawania dawki 20 mg należy użyć połowę zrekonstruowanego roztworu. Wszelkie pozostałości roztworu należy usunąć.

Dawka 40 mg do wstrzyknięcia

Roztwór do wstrzykiwań (8 mg/ml) przygotowuje się dodając do fiolki zawierającej 40 mg esomeprazolu 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu przeznaczonego do podawania dożylnego. Zrekonstruowany roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty i bezbarwny lub lekko żółtawy.

Dawka 40 mg do infuzji

Roztwór do infuzji przygotowuje się rozpuszczając zawartość jednej fiolki zawierającej 40 mg esomeprazolu w maksymalnie 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu przeznaczonego do podawania dożylnego.

Dawka 80 mg do infuzji

Roztwór do infuzji przygotowuje się rozpuszczając zawartość dwóch fiolek zawierających po 40 mg esomeprazolu w maksymalnie 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu przeznaczonego do podawania dożylnego.

Zrekonstruowany roztwór do infuzji jest przezroczysty i bezbarwny lub lekko żółtawy.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69800 Saint-Priest
Francja

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22319

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

24/02/2015

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

02/2017