

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazol Actavis, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletki dojelitowa zawiera 20 mg ezomeprazolu (co odpowiada 21,75 mg ezomeprazolu magnezowego dwuwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletki dojelitowa zawiera nie więcej niż 5,65 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowa.

20 mg: jasnoróżowa, obustronnie wypukła tabletki powlekana, o kształcie eliptycznym i wymiarach 6,55 mm x 13,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Esomeprazol Actavis, 20 mg, tabletki dojelitowe są wskazane u pacjentów dorosłych:

W chorobie refluksowej przełyku (ang. Gastroesophageal Reflux Disease, GORD)

- w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- w długotrwałym leczeniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- w leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (GORD).

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

- w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- w zapobieganiu nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*.

U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

- w leczeniu wrzodów żołądka związanych z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi
- w zapobieganiu wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u pacjentów z grupy ryzyka.

W leczeniu zespołu Zollingera–Ellisona.

Esomeprazol Actavis, 20 mg, tabletki dojelitowe są wskazane u młodzieży w wieku powyżej 12 lat:

W chorobie refluksowej przełyku (ang. Gastroesophageal Reflux Disease, GORD)

- w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku

- w długotrwałym leczeniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- w leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (GORD).

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania Dawkowanie

Dorośli

Choroba refluksowa przełyku (GORD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
40 mg ezomeprazolu raz na dobę przez 4 tygodnie.
Dodatkowe 4 tygodnie leczenia zalecane są u pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku lub u których objawy utrzymują się.
- długotrwałe leczenie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
20 mg ezomeprazolu raz na dobę.
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GORD)
20 mg ezomeprazolu raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach leczenia, pacjent powinien być poddany dalszym badaniom. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg ezomeprazolu raz na dobę. W razie potrzeby dawka 20 mg ezomeprazolu raz na dobę może być stosowana doraźnie. U pacjentów leczonych NLPZ, u których występuje ryzyko wrzodów żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się podawania doraźnego w przypadku nawrotu dolegliwości.

*W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu eradykacji bakterii *Helicobacter pylori* a także:*

- w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- w zapobieganiu nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*
20 mg ezomeprazolu z 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny - każdy z tych leków należy przyjmować dwa razy na dobę przez 7 dni.

U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia NLPZ

- w leczeniu wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem NLPZ
Zazwyczaj stosowana dawka to 20 mg ezomeprazolu raz na dobę. Czas leczenia wynosi 4-8 tygodni.
- w zapobieganiu wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka
20 mg ezomeprazolu raz na dobę.

Leczenie zespołu Zollingera - Ellisona

Zalecana dawka początkowa to 40 mg ezomeprazolu dwa razy na dobę. Następnie dawkowanie należy ustalić indywidualnie i kontynuować leczenie tak długo, jak istnieją wskazania kliniczne. Z badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów, dawki od 80 mg do 160 mg ezomeprazolu na dobę są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę.

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 ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dobową dawkę wynosi 20 mg ezomeprazolu i nie należy jej przekraczać (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (GORD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
40 mg ezomeprazolu raz na dobę przez 4 tygodnie.
Dodatkowe 4 tygodnie leczenia zalecane są u pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku lub u których objawy utrzymują się.
- długotrwałe leczenie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
20 mg ezomeprazolu raz na dobę.
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GORD)
20 mg ezomeprazolu raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach leczenia, pacjent powinien być poddany dalszym badaniom. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg ezomeprazolu raz na dobę.

*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: ezomeprazol 20 mg, amoksycylina 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: ezomeprazol 20 mg, amoksycylina 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 Actavis nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Mogą być dostępne bardziej odpowiednie postaci farmaceutyczne ezomeprazolu.

Sposób podawania

Tabletki dojelitowe należy połykać w całości i popijać płynem. Tabletek dojelitowych nie należy żuć ani kruszyć.

W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, tabletkę dojelitową można rozpuścić w połowie szklanki niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnego innego płynu, ponieważ otoczka, która zabezpiecza tabletkę dojelitową przed działaniem soku żołądkowego może zostać rozpuszczona. Roztwór należy mieszać do czasu, aż tabletki rozpuszczą się i płyn z peletkami wypić

natychmiast lub w ciągu 30 minut od przygotowania. Następnie, by wypłukać pozostały lek, napełnić szklankę do połowy wodą, zamieszać i wypić. Nie wolno żuć ani kruszyć peletek.

Jeśli pacjent nie może połykać, tabletki dojelitowe można rozpuścić w wodzie niegazowanej i podać przez zgłębnik do żołądka. Ważny jest właściwy wybór strzykawki i zgłębnika. Instrukcja przygotowania i podania leku – patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ezomeprazolu nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (takich jak: znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi lub smoliste stolce) i jeśli podejrzewa się lub występuje owrzodzenie żołądka, należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, ponieważ leczenie ezomeprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

Długotrwałe stosowanie

Pacjenci przyjmujący lek długotrwałe (szczególnie leczeni dłużej niż rok) powinni pozostawać pod regularną kontrolą lekarską.

Stosowanie doraźne

W razie przepisywania produktu leczniczego do doraźnego stosowania, należy poinformować pacjenta o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli charakter dolegliwości ulegnie zmianie.

Eradykacja bakterii *Helicobacter pylori*

Przepisując ezomeprazol w celu wyeliminowania zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*, należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech stosowanych leków. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i dlatego należy wziąć pod uwagę możliwe przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny podczas stosowania terapii trójskładnikowej u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, jak np. cyzapryd.

Zakażenia przewodu pokarmowego

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń pokarmowych wywołanych przez bakterie *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Wchłanianie witaminy B12

Ezomeprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy) z powodu niedokwaśności lub bezkwaśności soku żołądkowego. Należy uwzględnić to u pacjentów z małymi zasobami witaminy lub czynnikami ryzyka zmniejszonej absorpcji witaminy B12 w leczeniu długotrwałym.

Hipomagnezemia

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

U pacjentów, u których planowane jest długotrwałe leczenie, którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej z digoksyną lub lekami mogącymi powodować hipomagnezemię (np. diuretykami), lekarz

prowadzący powinien rozważyć pomiar stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej i okresowo w czasie leczenia.

Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (>1 rok) mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania kości biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub przy współistnieniu innych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne sugerują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać całkowite ryzyko złamań o 10-40%. Częściowo za to ryzyko mogą odpowiadać inne czynniki ryzyka. Pacjenci narażeni na ryzyko osteoporozy powinni otrzymać odpowiednią opiekę, zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi, a także powinni przyjmować odpowiednią ilość witaminy D i wapnia.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLE. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, z jednoczesnym bólem stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu leczniczego Esomeprazol Actavis. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ezomeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, zaleca się dokładną obserwację medyczną w połączeniu ze zwiększaniem dawki atazanawiru do 400 mg przy 100 mg rytonawiru. Nie należy przekraczać dawki 20 mg ezomeprazolu na dobę.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Na początku oraz po zakończeniu leczenia ezomeprazolem należy uwzględnić możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Stwierdzono interakcje pomiędzy kłopidogrelem a omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest określone. Ze względów bezpieczeństwa należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i kłopidogrelu.

Przepisując doraźne stosowanie ezomeprazolu, należy zwrócić uwagę na zmienne stężenie ezomeprazolu w osoczu i związane z tym możliwe interakcje z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Sacharoza

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Inhibitory proteaz

Stwierdzono, że omeprazol reaguje z niektórymi inhibitorami proteaz. Kliniczne znaczenie i mechanizm, poza zgłoszonymi przypadkami takich interakcji, nie są jeszcze znane. Zwiększenie pH

soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może wpływać na wchłanianie inhibitorów proteaz. Inne interakcje powodowane hamowaniem działania izoenzymu CYP 2C19 są również możliwe.

W przypadku stosowania atazanawiru i nelfinawiru, stwierdzono zmniejszenie ich stężenia w osoczu podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem i dlatego też ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) z atazanawirem w dawce 300 mg i (lub) rytonawirem w dawce 100 mg, zdrowym ochotnikom powodowało znaczne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (ok. 75% zmniejszenie AUC, C_{max} i C_{min}). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensuje wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) z atazanawirem w dawce 400 mg i (lub) rytonawirem w dawce 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało spadek ekspozycji na atazanawir o ok. 30% w porównaniu z ekspozycją zaobserwowaną w przypadku atazanawiru w dawce 300 mg i (lub) rytonawiru w dawce 100 mg raz na dobę bez omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) zmniejsza średnią ekspozycję na nelfinawir, C_{max} i C_{min} o 36-39 % oraz AUC, C_{max} i C_{min} dla farmakologicznie aktywnego 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 (patrz punkt 4.4), a jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku sakwinawiru (podawanego z rytonawirem) stwierdzono wzrost jego stężenia we krwi (80-100%) podczas jednoczesnego stosowania omeprazolu (40 mg raz na dobę). Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg nie miało wpływu na ekspozycję na darunawir (przyjmowany jednocześnie z rytonawirem) oraz amprenawir (przyjmowany jednocześnie z rytonawirem). Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na amprenawir (przy jednoczesnym stosowaniu lub bez stosowania rytonawiru). Stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (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 monitorowanie stężeń takrolimusu, także czynności nerek, (klirensu kreatyniny) i dostosowanie dawkowania takrolimusu zależnie od potrzeb.

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Podczas leczenia ezomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej, zmniejsza się kwaśność soku żołądkowego, co może wpływać na zwiększenie lub zmniejszenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od kwaśności soku żołądkowego. Podczas leczenia ezomeprazolem, podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku lub leków zobojętniających może zmniejszać się wchłanianie ketokonazolu, itraconazolu i elotynibu, a wchłanianie diogksyny może się zwiększać. Jednoczesne leczenie omeprazolem (20 mg na dobę) oraz digoksyną u zdrowych pacjentów, zwiększyło biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u 2 pacjentów na 10). Zatrucie digoksyną zgłaszano rzadko. Jednakże, gdy podaje się ezomeprazol w dużych dawkach pacjentom w podeszłym wieku należy zachować ostrożność. W takim przypadku należy dokładniej kontrolować stężenie terapeutyczne digoksyny.

Produkty lecznicze metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

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

Diazepam

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

Fenytoina

Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg pacjentom z padaczką leczonym fenytoiną, powoduje zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. Zaleca się oznaczanie stężenia fenytoiny w osoczu zarówno na początku, jak i po zakończeniu leczenia ezomeprazolem.

Worykonazol

Stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zwiększało C_{max} oraz AUC_t worykonazolu (substratu dla CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

Cylostazol

Omeprazole podobnie jak ezomeprazole działają jako inhibitory CYP2C19. Omeprazol podawany zdrowym ochotnikom w badaniu klinicznym w układzie krzyżowym w dawce 40 mg, zwiększał C_{max} i AUC dla cylostazolu odpowiednio o 18% i 26% i jednego z aktywnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

Cyzapryd

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

Warfaryna

W badaniach klinicznych, podczas jednoczesnego stosowania ezomeprazolu w dawce 40 mg na dobę u pacjentów leczonych warfaryną, wartości czasu krzepnięcia były w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak podczas stosowania klinicznego ezomeprazolu zaobserwowano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR (znormalizowany czas protrombinowy). Zaleca się kontrolowanie współczynnika INR w trakcie rozpoczynania i kończenia podawania ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny.

Klopidogrel

Wyniki badań u zdrowych ochotników wykazały farmakokinetyczno (PK)/farmakodynamiczne (PD) interakcje pomiędzy klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg/dobowa dawka podtrzymująca 75 mg) a ezomeprazolem (40 mg na dobę podawane doustnie), powodujące zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu średnio o 40% oraz prowadzące 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. Jednakże maksymalne hamowanie wywołanej przez ADP agregacji płytek u tych pacjentów było jednak takie samo w grupie klopidogrelu i w grupie klopidogrel + skojarzenie (ezomeprazol+ASA).

Dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD ezomeprazolu 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.

Produkty lecznicze niewykazujące klinicznie istotnych interakcji

Amoksycylina oraz chinidyna

Wykazano, że ezomeprazol nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę amoksycyliny oraz chinidyny.

Naproksen lub rofekoksyb

W badaniach, w których oceniano jednoczesne stosowanie ezomeprazolu oraz naproksenu lub rofekoksybu, nie zidentyfikowano jakichkolwiek klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas krótkotrwałych badań.

Oddziaływanie innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ezomeprazolu

Produkty lecznicze, które hamują CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4

Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 oraz CYP3A4. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu oraz inhibitora CYP3A4, klarytromycyny (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), powodowało podwojenie ekspozycji (AUC) na ezomeprazol. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu oraz inhibitora, zarówno CYP2C19 i CYP3A4, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z lekami hamującymi jednocześnie enzymy CYP3A4 i CYP2C19, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Jednoczesne stosowanie worykonazolu, inhibitora CYP2C19 i CYP3A4, zwiększało AUC_t omeprazolu o 280%. Nie ma konieczności rutynowego dostosowania dawki leku w opisanych sytuacjach. Należy jednak rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz gdy wskazane jest leczenie długotrwałe.

Produkty lecznicze, które indukują CYP2C19 i (lub) CYP3A4

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 ezomeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie szybkości metabolizmu ezomeprazolu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji prowadzono jedynie u pacjentów dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania ezomeprazolu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Dane dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu u większej grupy kobiet w okresie ciąży, uzyskane z badań epidemiologicznych, świadczą o tym, że nie uszkadza ona płodu i nie ma szkodliwego wpływu na jego rozwój. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka i (lub) płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują też bezpośredniego lub pośredniego, szkodliwego wpływu mieszaniny racemicznej na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

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 wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka kobiet karmiących piersią. 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. Obserwowano działania niepożądane, takie jak: zawroty głowy (niezbyt często) i zaburzenia widzenia (rzadko) (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

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

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku

Następujące działania niepożądane obserwowano lub spodziewano się ich wystąpienia w trakcie badań klinicznych ezomeprazolu oraz po wprowadzeniu do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od stosowanej dawki. Wymienione działania niepożądane zostały podzielone w zależności od częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/100$; 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)).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np.: gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna, i (lub) wstrząs
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>	Niezbyt często	Obrzęki obwodowe
	Rzadko	Hiponatremia
	Nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia może być związana z hipokalcemią. Hipomagnezemia może być także związana z hipokalemią.
<i>Zaburzenia psychiczne</i>	Niezbyt często	Bezsennność
	Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, omamy
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
	Rzadko	Zaburzenia smaku
<i>Zaburzenia oka</i>	Rzadko	Niewyraźne widzenie
<i>Zaburzenia ucha i błędnika</i>	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</i>	Rzadko	Skurcz oskrzeli
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Często	Bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności i (lub) wymioty, polipowatość dna żołądka (łagodna)
	Niezbyt często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
	Nieznana	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>	Niezbyt często	Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych

	Rzadko	Zapalenie wątroby z lub bez żółtaczk
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z uprzednio istniejącą chorobą wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Niezbyt często	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
	Rzadko	Łysienie, nadwrażliwość na światło
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella)
	Nieznana	podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	Niezbyt często	Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	Bóle stawów, bóle mięśni
	Bardzo rzadko	Oslabienie siły mięśniowej
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek, u niektórych pacjentów jednocześnie obserwowano niewydolność nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>	Bardzo rzadko	Ginekomastia
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	Rzadko	Złe samopoczucie, nadmierna 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 181C, 02-222 Warszawa, tel.: +48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach związanych z zaburzeniami wydzielania kwasu solnego w żołądku, inhibitory pompy protonowej.
Kod ATC: A02B C05.

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specjalny mechanizm ukierunkowanego działania. Jest to specyficzny inhibitor pompy protonowej w komórkach okładzinowych. Właściwości farmakodynamiczne obydwu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Po doustnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg, działanie występuje w ciągu jednej godziny. Ezomeprazol podawany w dawce 20 mg raz na dobę przez pięć dni, zmniejsza maksymalne wydzielanie kwasu solnego, po stymulacji pentagastryną, o 90%, gdy pomiar wykonano 6-7 godzin po podaniu leku w piątym dniu leczenia.

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

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

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

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

W chorobie wrzodowej dwunastnicy bez powikłań, po tygodniowym leczeniu w celu wyeliminowania zakażenia, nie ma konieczności stosowania w monoterapii leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w celu wyleczenia wrzodu oraz ustąpienia objawów klinicznych.

W randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem z wrzodu trawiennego, scharakteryzowani według skali Forresta jako Ia, Ib, IIa lub IIb (odpowiednio 9%, 43%, 38% i 10%), losowo otrzymali we wstrzyknięciu roztwór ezomeprazolu (n=375) lub placebo (n=389). Po endoskopowej hemostazie, pacjenci otrzymywali w infuzji dożylniej 80 mg ezomeprazolu przez 30 minut a następnie w ciągłej infuzji dożylniej 8 mg na godzinę lub placebo przez 72 godziny. Po początkowym okresie 72 godzin wszyscy pacjenci otrzymali w badaniu otwartym 40 mg ezomeprazolu doustnie na 27 dni w celu zahamowania wydzielania kwasu solnego. Ponowne krwawienie w ciągu 3 dni wystąpiło u 5,9% pacjentów z grupy leczonej ezomeprazolem i u 10,3% w grupie pacjentów, którym podawano placebo. W ciągu 30 dni następujących po leczeniu, nawrót krwawienia wystąpił u 7,7% pacjentów w grupie leczonej ezomeprazolem, natomiast w grupie otrzymującej placebo u 13,6%.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększone stężenie CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

U zarówno dzieci jak i pacjentów dorosłych, podczas długotrwałego stosowania ezomeprazolu obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Te odkrycia nie są uznawane za mające znaczenie kliniczne.

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

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego wywołana przez różne czynniki, w tym inhibitory pompy protonowej, powoduje zwiększenie liczby bakterii w żołądku, które naturalnie występują w przewodzie pokarmowym. Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może u pacjentów hospitalizowanych powodować nieznacznie zwiększone ryzyko zakażeń pokarmowych bakteriami, takimi jak *Salmonella* lub *Campylobacter*, jak również *Clostridium difficile*.

Skuteczność kliniczna

W dwóch badaniach klinicznych z ranitydyną jako aktywnym komparatorem, ezomeprazol wykazał większą skuteczność w leczeniu wrzodów żołądka u pacjentów przyjmujących NLPZ, w tym działające selektywnie na COX-2.

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

Dzieci i młodzież

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ezomeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu, dlatego jest podawany doustnie w postaci granulek dojelitowych. *In vivo*, konwersja do izomeru R nie ma znaczenia klinicznego. Ezomeprazol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego a maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 do 2 godzin od jego podania. Całkowita biodostępność leku po jednorazowym podaniu dawki 40 mg wynosi 64% i zwiększa się do 89% po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Dla dawki 20 mg ezomeprazolu wartości te wynoszą odpowiednio 50% i 68%. Przyjęcie pokarmu, zarówno opóźnia, jak i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu, choć nie ma to istotnego wpływu na wpływ ezomeprazolu na kwasność treści żołądkowej.

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Całkowity klirens ezomeprazolu wynosi około 17 l/h po jednorazowym podaniu i około 9 l/h po wielokrotnym podaniu. Okres półtrwania w osoczu po wielokrotnym podaniu raz na dobę wynosi około 1,3 godziny.

Główne metabolity ezomeprazolu nie wywierają żadnego wpływu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Prawie 80% dawki doustnej ezomeprazolu jest wydalone w postaci metabolitów w moczu, a pozostała część dawki - z kałem. Mniej niż 1% niezmienionej substancji czynnej znajduje się w moczu.

Liniiowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka ezomeprazolu była badana po podaniu dawek do 40 mg dwa razy na dobę. Pole pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu leku. Zwiększenie to jest zależne od dawki i prowadzi do więcej niż proporcjonalnego do dawki zwiększenia AUC po wielokrotnym podaniu. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszonego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę oraz zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego, spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem aktywności izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego sulfonowany metabolit.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci wolno metabolizujący leki

Około 2,9±1,5% populacji nie posiada aktywnego enzymu CYP2C19 i zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. U tych pacjentów metabolizm ezomeprazolu przebiega prawdopodobnie głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, u pacjentów wolno metabolizujących, z brakiem aktywności izoenzymu CYP2C19, powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) była około 100% większa niż u pacjentów szybko metabolizujących. Średnie stężenia w osoczu były większe o około 60%. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Płeć

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewielkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby metabolizm ezomeprazolu może być zaburzony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby szybkość metabolizmu zmniejsza się, czego skutkiem jest 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu. W związku z tym maksymalna dawka u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami wynosi 20 mg na dobę. Podczas podawania raz na dobę, nie obserwowano kumulacji ezomeprazolu ani jego głównych metabolitów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań oceniających stosowanie ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ezomeprazol nie podlega procesowi wydalenia przez nerki a w mechanizmie eliminacji nerkowej wydalone są metabolity ezomeprazolu, dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie ezomeprazolu.

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Po wielokrotnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg, całkowita ekspozycja na ezomeprazol (AUC) oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu (t_{max}) u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat były zbliżone do wartości obserwowanych u osób dorosłych w przypadku obu stosowanych dawek ezomeprazolu.

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 lek podobnym do poziomu narażenia na lek w dawkach klinicznych, które mogą mieć znaczenie dla klinicznego stosowania leku zamieszczono poniżej. W badaniach dotyczących działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach, którym podawano mieszaninę racemiczną, wykazano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w żołądku. Zmiany zaobserwowane u szczurów w żołądku były wynikiem przewlekłej, znacznej hipergastrynemii, wtórnej 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

Peletki:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1) Talk
Trietylu cytrynian
Hypromeloza 3 cP
Sacharoza ziarenka o składzie: sacharoza, skrobia kukurydziana
Magnezu stearynian
Hydroksypropyloceluloza
Glicerolu monostearynian 40-55
Polisorbat 80

Rdzeń tabletki:

Celuloza mikrokrystaliczna
Powidon K29-32
Makrogol 6000
Krospowidon typ A
Sodu stearylofumarany

Otoczka tabletki:

Hypromeloza
Tytanu dwutlenek (E 171)
Makrogol 400
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata

[Tylko butelki]: po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z HDPE zawierające środek pochłaniający wilgoć, z nakrętką z LDPE.
Wielkości opakowań: 30, 100, 250 lub 500 tabletek dojelitowych.

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium.
Wielkości opakowań: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 140 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podawanie przez zgłębnik żołądkowy

1. Włożyć tabletkę do odpowiedniej strzykawki i napełnić 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 aż do 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. Napełnić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza i powtórzyć krok 5 w razie potrzeby, aby wypłukać osady pozostałe w strzykawce. W przypadku niektórych zgłębników konieczne jest dodanie 50 ml wody.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegi 76-78
220 Hafnarfjörður
Islandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

21062

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.03.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

07.03.2017