

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Nexium, 20 mg, tabletki dojelitowe

Nexium, 40 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Esomeprazolom

Nexium, 20 mg: Jedna tabletki dojelitowa zawiera jako substancję czynną 22,3 mg ezomeprazolu w postaci trójwodnej soli magnezowej co odpowiada 20 mg ezomeprazolu.

Nexium, 40 mg: Jedna tabletki dojelitowa zawiera jako substancję czynną 44,5 mg ezomeprazolu w postaci trójwodnej soli magnezowej co odpowiada 40 mg ezomeprazolu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Nexium, 20 mg: jedna tabletki dojelitowa zawiera 28 mg sacharozy.

Nexium, 40 mg: jedna tabletki dojelitowa zawiera 30 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki dojelitowe.

Nexium, 20 mg: jasnoróżowe, podłużne, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „20 mg” po jednej stronie i „A/EH” po drugiej.

Nexium, 40 mg: różowe, podłużne, obustronnie wypukłe, powlekane tabletki z wytłoczonym napisem „40 mg” po jednej stronie i „A/EI” po drugiej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Dorośli

Choroba refluksowa przełyku (ang. Gastro Esophageal Reflux Disease, GERD):

- Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku;
- Zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku;
- Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku.

Choroba wrzodowa współistniejąca z zakażeniem *Helicobacter pylori*, w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym:

- Leczenie wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem *Helicobacter pylori*;
- Zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego, u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori*.

U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi:

- Leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi;
- Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanych z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u pacjentów z grupy ryzyka.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona.

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

Choroba refluksowa przełyku

- leczenie erozyjnego, refluksowego zapalenia przełyku;
- przewlekłe leczenie pacjentów z zaleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom;
- objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku;
- w skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez *H. pylori*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Choroba refluksowa przełyku

- 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 zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
20 mg raz na dobę.
- Objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku
U pacjentów, u których wykluczono zapalenie błony śluzowej przełyku stosuje się 20 mg raz na dobę. U pacjentów, u których objawy nie ustępują po 4 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę w celu wykrycia innej, możliwej przyczyny dolegliwości. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować produkt Nexium w dawce 20 mg raz na dobę. Dawka 20 mg raz na dobę może być stosowana doraźnie, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u których występuje ryzyko wrzodów żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się podawania doraźnego w przypadku nawrotu dolegliwości.

*Choroba wrzodowa współistniejąca z zakażeniem *Helicobacter pylori*, w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym*

- leczenie wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem *Helicobacter pylori*, oraz zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego, u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori*.
Dwa razy na dobę podaje się po 20 mg produktu Nexium, 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny przez 7 dni.

U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi:

- leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi.
Zazwyczaj stosowana dawka to 20 mg raz na dobę przez 4 tygodnie do 8 tygodni.
- zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy związanym z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u pacjentów z grupy ryzyka:
20 mg raz na dobę.

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

Zalecana dawka początkowa to 40 mg dwa razy na dobę. Następnie dawkę należy ustalić indywidualnie i stosować do ustąpienia objawów klinicznych. Z danych z badań klinicznych wynika,

że u większości pacjentów, dawki od 80 mg do 160 mg są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 20 mg (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

Choroba refluksowa przełyku

- leczenie erozyjnego, 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 pacjentów z zaleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
20 mg raz na dobę
- objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku
U pacjentów, u których wykluczono zapalenie błony śluzowej przełyku stosuje się 20 mg raz na dobę. U pacjentów, u których objawy nie ustępują po 4 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę w celu wykrycia innej, możliwej przyczyny dolegliwości. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować produkt Nexium w dawce 20 mg raz na dobę.

Leczenie owrzodzenia dwunastnicy spowodowanego przez H. pylori

Wybierając odpowiednią terapię skojarzoną należy kierować się lokalnymi wytycznymi dotyczącymi oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale czasem do 14 dni) i zastosowania odpowiedniego czynnika przeciwbakteryjnego.

Leczenie powinno odbywać się pod kontrolą lekarza.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Nie zaleca się stosowania leku Nexium u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.

Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości i popijać płynem, nie należy ich żuć ani kruszyć. W przypadku trudności z połykaniem, tabletkę można rozpuścić w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy rozpuszczać tabletek w żadnym innym płynie, ponieważ otoczka, która zabezpiecza przed działaniem soku żołądkowego może zostać uszkodzona. Płyn należy mieszać, aż tabletkę rozpuści się. Tak przygotowany roztwór z widocznymi granulkami należy wypić w ciągu 30 minut od przygotowania. Następnie ponownie napełnić szklankę wodą do połowy, zamieszać i wypić płyn. Nierozpuszczonych granulek nie należy żuć ani kruszyć.

Jeśli pacjent nie może samodzielnie połykać, tabletkę można rozpuścić w wodzie niegazowanej i podać przez zgłębnik do żołądka. Przed podaniem należy upewnić się, czy do podania leku została wybrana właściwa strzykawka i zgłębnik. Instrukcja przygotowania i podania leku znajduje się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i leków, takich jak atazanawir i nelfinawir (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Długotrwałe stosowanie

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

Stosowanie doraźne

W przypadku przepisywania produktu Nexium do stosowania doraźnie, należy poinformować pacjenta o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli charakter dolegliwości ulegnie zmianie. Stosując ezomeprazol doraźnie, należy zwrócić uwagę na zmienne stężenie ezomeprazolu w osoczu i związane z tym możliwe interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5).

Eliminacja zakażenia *Helicobacter pylori*

W leczeniu mającym na celu wyeliminowanie zakażenia *Helicobacter pylori*, należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech stosowanych leków. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Przed zastosowaniem jej w leczeniu mającym na celu wyeliminowanie zakażenia *Helicobacter pylori*, należy wziąć pod uwagę możliwe przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny, szczególnie jeżeli pacjent przyjmuje jednocześnie inne leki metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, jak np. cyzapryd.

Zakażenia przewodu pokarmowego

Leczenie lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażenia przewodu pokarmowego bakteriami, z rodzaju *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Hipomagnezemia

U niektórych pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI) takimi jak ezomeprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok, zgłaszano przypadki ciężkiej hipomagnezemia. Mogą wówczas wystąpić ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, uczucie zawrotu głowy oraz arytmia komorowa, przy czym mogą one rozwijać się powoli i zostać niezauważone. U większości pacjentów z hipomagnezemia objawy zmniejszają się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przewidywana jest długotrwała terapia lub którzy stosują PPI jednocześnie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi powodować hipomagnezemia (np. z lekami moczopędnymi), lekarz powinien rozważyć kontrolę stężenia magnezu przed rozpoczęciem stosowania PPI oraz okresowo podczas leczenia.

Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie, stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz 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 Nexium. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia jednym z inhibitorów pompy protonowej może wiązać się z większym ryzykiem SCLE w wyniku leczenia także innymi inhibitorami pompy protonowej.

Produkt zawiera sacharozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem Nexium 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.

Wyniki z badań przeprowadzonych wśród zdrowych ochotników wykazują farmakokinetyczne i farmakodynamiczne interakcje pomiędzy klopidoogrelem (300 mg jako dawka rozpoczynająca/75 mg jako dzienna dawka podtrzymująca) i ezomeprazolem (40 mg dziennie) powodujące zmniejszenie ekspozycji na działanie aktywnego metabolitu klopidoogrelu średnio o 40% i zmniejszeniem stopnia maksymalnego zahamowania agregacji płytek o 14%. Z danych tych wynika, iż należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i klopidoogrelu. Patrz punkt 4.5.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Leki, których wchłanianie zależy od pH

Podczas leczenia ezomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej występuje zahamowanie wydzielania kwasu żołądkowego. Może to wpływać na zmniejszenie lub zwiększenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od pH w żołądku. Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku, wchłanianie leków, takich jak ketokonazol, itraconazol i erlotynib, może być zmniejszone, podczas gdy wchłanianie digoksyny może być zwiększone podczas stosowania ezomeprazolu. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych ochotników powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10% (do 30% u 2 na 10 ochotników).

Zgłaszano przypadki wystąpienia interakcji podczas stosowania omeprazolu i różnych leków przeciwwirusowych. Kliniczne znaczenie i mechanizm tych interakcji nie zawsze jest znany. Podwyższone pH w żołądku występujące podczas stosowania omeprazolu może wpływać na wchłanianie leków przeciwwirusowych. Inne możliwe mechanizmy interakcji związane są z działaniem izoenzymu CYP2C19. Podczas stosowania niektórych leków przeciwwirusowych, takich jak atazanawir i nelfinawir, z omeprazolem obserwowano obniżenie ich stężenia w surowicy, dlatego też nie zaleca się jednoczesnego stosowania omeprazolu i tych leków przeciwwirusowych.

U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) oraz atazanawiru w dawce 300 mg i rytonawiru w dawce 100 mg powodowało znaczące zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie AUC, C_{max} i C_{min} mniej więcej o 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie wyrównywało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. W przypadku innych leków przeciwwirusowych, takich jak sakwinawir, obserwowano zwiększenie ich stężenia w surowicy. Ze względu na podobny profil farmakodynamiczny i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu, jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i leków przeciwwirusowych, takich jak atazanawir i nelfinawir nie jest zalecane.

Leki metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność głównego izoenzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm - CYP2C19. 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 enzymu CYP2C19.

Fenytoina

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

Worykonazol

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

Warfaryna

W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania ezomeprazolu w dawce 40 mg na dobę u pacjentów leczonych warfaryną, wartości czasu krzepnięcia mieściły się w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak podczas stosowania ezomeprazolu, po wprowadzeniu do obrotu zaobserwowano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany). Dlatego zaleca się kontrolowanie współczynnika INR w trakcie rozpoczęcia i kończenia podawania ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny.

Klopidogrel

Wyniki z badań przeprowadzonych wśród zdrowych ochotników wykazują farmakokinetyczne i farmakodynamiczne interakcje pomiędzy klopidogrelem (300 mg jako dawka rozpoczynająca/75 mg jako dzienna dawka podtrzymująca) i ezomeprazolem (40 mg dziennie) powodujące zmniejszenie ekspozycji na działanie aktywnego metabolitu klopidogrelu średnio o 40% i zmniejszenie stopnia maksymalnego zahamowania agregacji płytek o 14%.

Jednakże, nie znany jest stopień, w jakim ta interakcja ma znaczenie kliniczne. Jedno prospektywne, randomizowane (ale niepełne) badanie (obejmujące ponad 3760 pacjentów, porównujące placebo i omeprazol w dawce 20 mg podawane pacjentom leczonym klopidogrelem i ASA) oraz nie randomizowane analizy post-hoc danych z szerokich, prospektywnych badań klinicznych (47000 pacjentów) nie wykazały żadnego przypadku zwiększonego ryzyka działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego, jeśli klopidogrel stosowany był jednocześnie z jakimkolwiek lekiem z grupy inhibitorów pompy protonowej, w tym ezomeprazolem.

Wyniki wielu badań obserwacyjnych są niezgodne w odniesieniu do zwiększonego lub nie zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w układzie sercowo-naczyniowym, kiedy klopidogrel podawany był z inhibitorami pompy protonowej.

Podczas stosowania kłopidogrelu razem z ezomeprazolem w dawce 20 mg i kwasu acetylosalicylowego (ASA) w dawce 81 mg u zdrowych ochotników obserwowano zmniejszenie ekspozycji na aktywny metabolit kłopidogrelu o prawie 40%, w porównaniu z kłopidogrelem stosowanym w monoterapii. Jednakże, maksymalny poziom zahamowania agregacji płytek u tych ochotników był taki sam zarówno w grupie stosującej sam kłopidogrel, jak i grupie stosującej kłopidogrel w połączeniu z ezomeprazolem i ASA, prawdopodobnie ze względu na stosowanie niewielkich dawek ASA.

Zarówno omeprazol jak i ezomeprazol hamują aktywność CYP2C19.

Cylostazol

Podawanie omeprazolu w dawkach 40 mg zdrowym ochotnikom w badaniu przeglądowym powodowało zwiększenie C_{max} i AUC dla cylostazolu odpowiednio o 18% i 26%, a jeden z jego czynnych 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 - area under curve) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania ezomeprazolu ($t_{1/2}$) o 31%. Nie obserwowano istotnego zwiększenia maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Stosowanie samego cyzaprydu powoduje niewielkie wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne zastosowanie ezomeprazolu i cyzaprydu nie powoduje dodatkowo wydłużenia odstępu QT (patrz także punkt 4.4).

Amoksyacylina lub chinidyna

Ezomeprazol nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę amoksyacyliny lub chinidyny.

Naproksen lub rofekoksyb

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

Metotreksat

Podczas jednoczesnego stosowania inhibitorów pompy protonowej i metotreksatu, u niektórych pacjentów obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu. Podczas stosowania metotreksatu w dużych dawkach należy rozważyć czasowe zawieszenie stosowania ezomeprazolu.

Takrolimus

W przypadku podawania ezomeprazolu z takrolimusem obserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy krwi.

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne ezomeprazolu

Klarytromycyna

Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z lekiem hamującym CYP3A4 (klarytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę), powodowało zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol (AUC). Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z lekami hamującymi jednocześnie enzymy CYP3A4 i CYP2C19, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol.

Worykonazol

Jednoczesne stosowanie worykonazolu, inhibitora CYP2C19 i CYP3A4 zwiększało AUC_{τ} omeprazolu o 280%. Nie ma konieczności rutynowego dostosowania dawki leków w opisanych sytuacjach. Należy rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, u których wskazane jest długotrwałe leczenie.

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że indukują CYP2C19 lub CYP3A4 lub oba izoenzymy
Produkty lecznicze znane jako induktory izoenzymów CYP2C19 lub CYP3A4 lub obydwu (takie jak

ryfampicyna i ziele dziurawca) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie jego metabolizmu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące zastosowania produktu Nexium 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 wywołuje on szkodliwego wpływu na rozwój płodu, ani nie uszkadza płodu.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego, szkodliwego wpływu mieszaniny racemicznej na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu leczniczego kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat przenikania ezomeprazolu do mleka u kobiet karmiących piersią. Nie prowadzono badań u kobiet w okresie laktacji. Dlatego nie należy podawać produktu Nexium kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Wykonane na zwierzętach badania mieszaniny racemicznej omeprazolu, podawanej doustnie, nie wykazują jej szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi maszyn

Nexium nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności należą do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych podczas badań klinicznych (a także podczas stosowania w praktyce porejestacyjnej). Ponadto, profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych postaci farmaceutycznych, wskazań terapeutycznych, grup wiekowych i populacji pacjentów. Nie stwierdzono występowania jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych ezomeprazolu podawanego doustnie lub pozajelitowo oraz podczas stosowania klinicznego ezomeprazolu podawanego doustnie obserwowano lub podejrzewano następujące działania niepożądane produktu leczniczego. Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania: bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$; częstość nieznana (nie może zostać określona na podstawie dostępnych danych).

Klasa układów narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	leukopenia, trombocytopenia (małopłytkowość)
	Bardzo rzadko	agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk

immunologicznego		naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	obrzęki obwodowe
	Rzadko	hiponatremia
	Nieznana	hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia może prowadzić do hipokalcemii. Hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	bezsenność
	Rzadko	pobudzenie, splątanie depresja
	Bardzo rzadko	agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	bóle głowy
	Niezbyt często	zawroty głowy, parestezje, senność
	Rzadko	zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Niezbyt często	niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności lub wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
	Niezbyt często	suchość w jamie ustnej
	Rzadko	zapalenie jamy ustnej, zakażenie grzybicze (kandydoza) przewodu pokarmowego
	Częstość nieznana	mikroskopowe zapalenie okrężnicy
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 istniejącą wcześniej chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
	Rzadko	wypadanie włosów, nadwrażliwość na światło
	Bardzo rzadko	rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka
	Nieznana	podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	bóle stawów, bóle mięśni
	Bardzo rzadko	osłabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	śródmiąższowe zapalenie nerek: u niektórych pacjentów śródmiąższowemu zapaleniu nerek towarzyszyła niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	złe samopoczucie, zwiększona potliwość

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeznaczone do leczenia zaburzeń związanych z kwasem, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02B C05.

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu. Ezomeprazol jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Właściwości farmakodynamiczne obydwu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

Mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Jest tam przekształcany do czynnej postaci, która hamuje aktywność enzymu pompy protonowej - H^+, K^+ -ATP-azy. W ten sposób hamowane jest podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu 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 5 dni, zmniejsza maksymalne wydzielanie kwasu solnego, po stymulacji pentagastryną, o 90%. Pomiar wykonano 6-7 godzin po podaniu leku w piątym dniu leczenia.

U pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku, po 5 dniach podawania 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, wynosił odpowiednio: pacjenci leczeni ezomeprazolem w dawce 20 mg na dobę - 76%, 54% i 24%; pacjenci leczeni ezomeprazolem w dawce 40 mg na dobę - 97%, 92% i 56%.

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

Skutki lecznicze hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku

Zagojenie 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 niepowikłanej chorobie wrzodowej dwunastnicy, po tygodniowym leczeniu w celu wyeliminowania zakażenia *Helicobacter pylori*, nie ma konieczności stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego, w celu uzyskania zagojenia wrzodu oraz ustąpienia objawów klinicznych.

Inne procesy związane z hamowaniem wydzielania kwasu solnego

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. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych.

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

U niewielu pacjentów, podczas długotrwałego stosowania ezomeprazolu, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Podczas długotrwałego leczenia produktami leczniczymi 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.

Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, niezależnie od przyczyny, w tym po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, zwiększa ilość fizjologicznej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym. Leczenie lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażenia przewodu pokarmowego bakteriami, z rodzaju *Salmonella* i *Campylobacter* a u pacjentów hospitalizowanych prawdopodobnie także bakteriami z gatunku *Clostridium difficile*.

Skuteczność kliniczna

W dwóch badaniach klinicznych, w których porównywano produkt Nexium z ranitydyną wykazano, że produkt Nexium jest skuteczniejszy w leczeniu wrzodów żołądka u pacjentów przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym działające selektywnie na COX-2.

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ezomeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu, dlatego jest podawany w postaci tabletek odpornych na jego działanie. Konwersja do izomeru R *in vivo* nie ma znaczenia klinicznego. Ezomeprazol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po mniej więcej godzinie 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%. Wpływ ezomeprazolu na kwaśność soku żołądkowego nie jest zależny od przyjmowanego pokarmu, mimo, że pokarm opóźnia i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu.

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 P-450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izomeru CYP2C19, biorącego udział w przemianie ezomeprazolu do hydroksylowanych i demetylowanych metabolitów. 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, tzw. szybko metabolizujących.

Całkowity klirens ezomeprazolu wynosi około 17 l na godzinę po jednorazowym podaniu i około 9 l na godzinę po wielokrotnym podaniu. Okres półtrwania w osoczu, po wielokrotnym podaniu raz na dobę, wynosi około 1,3 godziny. Ezomeprazol podawany raz na dobę był całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek i nie obserwowano jego kumulacji.

Główne metabolity ezomeprazolu nie wpływają na wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Prawie 80% dawki ezomeprazolu podanego doustnie, wydalone jest w postaci metabolitów z moczem, a pozostała część z kałem. W moczu wykrywa się mniej niż 1% leku w postaci niezmienionej.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka ezomeprazolu była badana dla 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. Zjawisko to jest zależne od dawki i ma charakter nieliniowy. Ta zależność od dawki i czasu 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

Osoby wolnometabolizujące

Okolo 2,9±1,5% populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. Jest to związane z brakiem aktywności izoenzymu CYP2C19. 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 mniej więcej o 100% większa niż u pacjentów „szybko metabolizujących”. U pacjentów „wolno metabolizujących” średnie stężenie w osoczu było większe mniej więcej o 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 (AUC) 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 lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby, metabolizm ezomeprazolu może być spowolniony. U pacjentów z ciężką niewydolnością 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 ciężką

niewydolnością wątroby wynosi 20 mg na dobę. Podczas podawania raz na dobę, nie obserwowano kumulacji ezomeprazolu i jego głównych metabolitów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań oceniających stosowanie ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ezomeprazol nie podlega procesowi wydalania przez nerki. W mechanizmie eliminacji nerkowej wydalane są metabolity ezomeprazolu. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie ezomeprazolu.

Osoby w podeszłym wieku

U osób 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, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach dotyczących działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną, zaobserwowano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w żołądku. U szczurów działanie to było związane z przewlekłą, znaczną hipergastrynemią, wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Podobne działanie było obserwowane po długotrwałym leczeniu innymi lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Nexium 20 mg:

Glicerolu monostearnian, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, polisorbata 80, krospowidon, sodu stearylofumarany, sacharoza, skrobia kukurydziana, talk, trietylu cytrynian. Skład otoczki: hydroksypropyloceluloza, hypromeloza, kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1), parafina syntetyczna, makrogol 6000, żelaza tlenek czerwony, żelaza tlenek żółty, tytanu dwutlenek.

Nexium 40 mg:

Glicerolu monostearnian, magnezu stearynian, celuloza mikrokrystaliczna, polisorbata 80, krospowidon, sodu stearylofumarany, sacharoza, skrobia kukurydziana, talk, trietylu cytrynian. Skład otoczki: hydroksypropyloceluloza, hypromeloza, kopolimer kwasu metakrylowego i etylu akrylanu (1:1), parafina syntetyczna, makrogol 6000, żelaza tlenek czerwony, tytanu dwutlenek.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie stwierdzono.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.
Przechowywać w oryginalnych opakowaniach (blistry).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Nexium 20 mg:

Tekturowe, zamykane etui zawierające 1 blister po 7 tabletek lub 1 blister po 14 tabletek, lub 2 blistry po 14 tabletek (28 tabletek).

Tekturowe pudełko zawierające 1 blister po 7 tabletek lub 2 blistry po 7 tabletek (14 tabletek), lub 4 blistry po 7 tabletek (28 tabletek).

Nexium 40 mg:

Tekturowe, zamykane etui zawierające 1 blister po 7 tabletek lub 1 blister po 14 tabletek.

Tekturowe pudełko zawierające 1 blister po 7 tabletek lub 2 blistry po 7 tabletek (14 tabletek).

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 do żołądka

1. Należy włożyć tabletkę do strzykawki i napełnić strzykawkę mniej więcej 25 ml wody i 5 ml powietrza. W przypadku stosowania niektórych rodzajów zgłębników należy tabletkę rozpuścić w 50 ml wody, aby uniknąć zatkania sondy przez granulki leku.
2. Niezwłocznie po dodaniu wody należy potrząsać strzykawką przez mniej więcej 2 minuty, aż tabletkę się rozpuści.
3. Należy odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do góry i sprawdzić czy nie jest ona zatkana.
4. Połączyć końcówki zgłębnika i strzykawki, trzymając strzykawkę skierowaną do góry.
5. Należy potrząsać strzykawką i odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu i natychmiast podać ok. 5-10 ml zawiesiny do zgłębnika. Po podaniu należy odwrócić strzykawkę końcówką do góry i wstrząsnąć (należy trzymać strzykawkę końcówką do podawania do góry tak, aby uniknąć jej zatkania).
6. Odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu i natychmiast podać 5-10 ml zawiesiny do zgłębnika. Należy powtarzać te czynności, aż strzykawka będzie pusta.
7. Jeśli jest to konieczne należy napełnić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza i powtórzyć czynność opisaną w punkcie 5 tak, aby usunąć osad zawiesiny, który mógł pozostać w strzykawce. W przypadku stosowania niektórych rodzajów zgłębników może być konieczne dodanie 50 ml wody.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

AstraZeneca AB
S-151 85 Sodertälje
Szwecja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

20 mg: Pozwolenie nr 9025

40 mg: Pozwolenie nr 9026

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 08 listopada 2001 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29 października 2010 r.

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