CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazol Alugastrin, 20 mg, kapsułki dojelitowe twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera 20 mg ezomeprazolu (w postaci soli sodowej).

Substancja(e) pomocnicza(e) o znanym działaniu
Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera ok. 20 – 22,9 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa twarda

Kapsułki z nieprzezroczystym wieczkiem i korpusem w kolorze jasnoróżowym, w rozmiarze 4 (ok. 14 mm). Na kapsułkach znajduje się nadruk czarnym tuszem „ES" na wieczku i „20" na korpusie. Kapsułki zawierają sferyczne peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

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

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

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni jednak zasięgnąć

porady lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania leku Esomeprazol Alugastrin (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)
U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania.

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

Sposób podawania
Kapsułki należy połykać w całości, popijając połową szklanki wody. Kapsułek nie wolno żuć ani kruszyć. W przypadku problemów z połykaniem, kapsułkę można otworzyć i rozproszyć w połowie szklanki niegazowanej wody. W tym celu nie należy używać żadnych innych płynów, ponieważ mogą one powodować rozpuszczenie ochronnej otoczki peletek dojelitowych, zapewniającej wchłanianie leku w jelitach. Płyn z zawieszonymi w nim peletkami należy wymieszać i wypić natychmiast lub w ciągu 30 minut. Następnie należy przepłukać szklankę połową szklanki wody i wypić. Powlekanych peletek dojelitowych nie wolno żuć ani kruszyć.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne
Pacjentów należy pouczyć, aby skonsultowali się z lekarzem:

- w przypadku istotnego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, utrudnionego połykania, krwawych wymiotów lub smolistych stolców, a w przypadku podejrzenia lub rozpoznania owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność nowotworu złośliwego, ponieważ leczenie ezomeprazolem może łagodzić objawy i opóźniać rozpoznanie,

- jeśli w przeszłości pacjent miał owrzodzenie żołądka lub zabieg chirurgiczny przewodu pokarmowego,

- jeśli pacjent stosował leczenie objawowe z powodu niestrawności lub zgagi, nieprzerwanie przez 4 tygodnie lub dłużej,

- jeśli pacjent ma żółtaczkę lub ciężką chorobę wątroby,

- jeśli pacjent ma ponad 55 lat i pojawiły się u niego nowe objawy choroby lub niedawno nastąpiła zmiana wcześniej występujących objawów.

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

Pacjenci nie powinni przyjmować produktu leczniczego Esomeprazol Alugastrin długotrwale w leczeniu zapobiegawczym.

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

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

Stosowanie leku w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi
Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednoczesne stosowanie atazanawiru z PPI jest niezbędne, zaleca się uważne monitorowanie kliniczne pacjenta oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i podanie 100 mg rytonawiru; nie należy przekraczać dawki ezomeprazolu 20 mg.

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

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych
Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie Esomeprazol Alugastrin 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.

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 Esomeprazol Alugastrin. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

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 produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Oddziaływanie ezomeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych
Ezomeprazol jest jednym z enancjomerów omeprazolu, dlatego jest uzasadnione przedstawienie interakcji dotyczących omeprazolu.

Inhibitory proteaz
Zgłaszano interakcje omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteaz. Kliniczne znaczenie oraz mechanizm tych interakcji nie w każdym przypadku są znane. Zwiększenie pH wewnątrzżołądkowego podczas leczenia omeprazolem może zmieniać wchłanianie inhibitorów proteaz. Inne możliwe mechanizmy interakcji dotyczą hamowania aktywności CYP2C19.

Zgłaszano zmniejszenie stężeń atazanawiru oraz nelfinawiru w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem i dlatego jednoczesne stosowanie tych leków nie jest zalecane. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 100 mg u zdrowych ochotników, powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (w przybliżeniu 75% zmniejszenie AUC, C_{max} oraz C_{min}). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem 400 mg/rytonawirem 100 mg u zdrowych ochotników skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu z ekspozycją obserwowaną podczas stosowania atazanawiru w dawce 300 mg/rytonawiru 100 mg raz na dobę bez jednoczesnego stosowania omeprazolu 20 mg raz na dobę. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zmniejszało średnie wartości AUC, C_{max} i C_{min} nelfinawiru o 36% – 39%, a średnie wartości AUC, C_{max} oraz C_{min} farmakologicznie czynnego metabolitu M8 o 75% - 92%. Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu, jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane, a jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

W przypadku sakwinawiru (stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem), stwierdzono zwiększenie stężenia sakwinawiru w surowicy (o 80 - 100%) podczas jednoczesnego leczenia omeprazolem (40 mg raz na dobę). Leczenie omeprazolem w dawce 20 mg raz na dobę nie wywierało wpływu na ekspozycję na darunawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem) oraz amprenawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem).

Leczenie ezomeprazolem w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na amprenawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem lub bez niego). Leczenie ezomeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem).

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

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

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

Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny zdrowym ochotnikom powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10% (do 30% u dwóch spośród dziesięciu osób). Objawy toksyczności digoksyny były obserwowane rzadko. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania ezomeprazolu w dużych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy zastosować wzmożone kontrolowanie działania terapeutycznego digoksyny.

Produkty lecznicze metabolizowane przez izoenzym CYP2C19
Ezomeprazol hamuje aktywność izoenzymu CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego ezomeprazol. Z tego względu, jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z lekami również metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak warfaryna, fenytoina, cytalopram, imipramina, klomipramina, diazepam itd., może spowodować zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu i może być konieczne zmniejszenie ich dawek. W przypadku klopidogrelu, prekursora leku

metabolizowanego przez CYP2C19 do czynnego metabolitu, stężenie czynnego metabolitu w osoczu może być zmniejszone.

Warfaryna
Jednoczesne podawanie ezomeprazolu w dawce 40 mg pacjentom leczonym warfaryną w badaniu klinicznym wykazało, że czasy krzepnięcia mieściły się w zakresie normy. W praktyce klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu, odnotowano jednak kilka pojedynczych przypadków istotnego klinicznie zwiększenia wskaźnika INR podczas leczenia skojarzonego. Zaleca się monitorowanie parametrów krzepnięcia podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia ezomeprazolem u pacjentów jednocześnie leczonych warfaryną lub 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 doustnie), powodującej zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu średnio o 40% oraz prowadzącej do zmniejszenia maksymalnego hamowania wywołanej ADP agregacji płytek średnio o 14%.

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

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

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

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

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

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

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

Produkty lecznicze niewykazujące klinicznie istotnych interakcji

Amoksycylina oraz chinidyna
Wykazano, że ezomeprazol nie 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

Inhibitory 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 ekspozycji na ezomeprazol. Worykonazol, inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, zwiększał AUC_{τ} omeprazolu o 280%.
Zmiana dawkowania ezomeprazolu zwykle nie jest konieczna w żadnej z tych sytuacji. Zmianę dawki należy jednak rozważyć u pacjentów z ciężkim zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadku, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Induktory CYP2C19 oraz (lub) CYP3A4
Leki, o których wiadomo, że indukują aktywność CYP2C19 lub CYP3A4, lub obu tych izoenzymów, [takie jak ryfampicyna oraz ziele dziurawca *(Hypericum perforatum)*], mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w surowicy, zwiększając jego metabolizm.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

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

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy ezomeprazol i (lub) metabolity ezomeprazolu przenikają do mleka ludzkiego.
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 obsługiwania maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Podczas badań klinicznych ezomeprazolu (także w okresie po dopuszczeniu do obrotu), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: 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
Poniżej wymieniono działania niepożądane, których występowanie odnotowano lub podejrzewano w programie badań klinicznych dotyczących ezomeprazolu oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu. Reakcje niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania zgodnie z konwencją MedDRA następująco: bardzo często (>1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1000), bardzo rzadko (<1/10 000) oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów/częstość występowania	**Często**	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, trombocytopenia	Agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy oraz reakcja anafilaktyczna/ wstrząs		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Obrzęki obwodowe	Hiponatremia		Hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia może korelować z hipokalcemią; hipomagnezemia może również powodować hipokaliemię
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Pobudzenie, dezorientacja, depresja	Agresja, omamy	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, parestezje, senność	Zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie		

Zburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy			
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia			Skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności/ wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza żołądka i jelit		Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez niej	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka	Łysienie, nadwrażliwość na światło	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozpływna martwica naskórka (TEN, ang. *Toxic epidermal necrolysi*)	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle stawów, bóle mięśni	Osłabienie siły mięśniowej	
Zaburzenia nerek i układu moczowego				Śródmiąższowe zapalenie nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne oraz zmiany w miejscu podania leku			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,
fax: +48 22 49-21-309,
Strona internetowa: https://smz.ezdrowie.gov.pl
Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Dostępne są jedynie bardzo ograniczone informacje dotyczące celowego przedawkowania leku. Objawy opisywane w związku z przyjęciem dawki 280 mg ezomeprazolu obejmowały objawy żołądkowo-jelitowe oraz osłabienie. Przyjęcie pojedynczych dawek ezomeprazolu 80 mg nie powodowało występowania jakichkolwiek objawów. Nie jest znana swoista odtrutka. Ezomeprazol silnie wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo eliminowany z organizmu podczas dializy. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku specyficznego, ukierunkowanego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Obydwa izomery omeprazolu, zarówno R-izomer jak i S-izomer omeprazolu, mają podobną aktywność farmakodynamiczną.

Mechanizm działania
Ezomeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność (pompy protonowej) – H+/K+-ATP-azy. Ezomeprazol hamuje, zarówno podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu w żołądku.

Działanie farmakodynamiczne
Po doustnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg oraz 40 mg, początek działania ezomeprazolu następuje w ciągu 1 godziny po jego przyjęciu. Po wielokrotnym przyjmowaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę przez pięć dni, średnie maksymalne wydzielanie kwasu solnego po stymulacji pentagastryną mierzone po 6-7 godzinach po przyjęciu dawki, w piątym dniu przyjmowania było zmniejszone o 90%.

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

Wykorzystując pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC) jako parametr zastępczy obrazujący stężenie leku w osoczu, przedstawiono zależność między ekspozycją na lek a 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 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 niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia ezomeprazolem obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, prawdopodobnie związane ze zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy.

Zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej, niezależnie od jego przyczyny, w tym z powodu stosowania PPI, zwiększa liczbę bakterii występujących w warunkach prawidłowych w przewodzie pokarmowym. Leczenie PPI może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego, takich jak zakażenia bakteriami z rodzajów *Salmonella* oraz *Campylobacter,* a u pacjentów hospitalizowanych także *Clostridium difficile*.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania
Wykazano, że ezomeprazol w dawce 20 mg skutecznie leczy często występujące epizody zgagi u pacjentów przyjmujących jedną dawkę na 24 godziny przez 2 tygodnie. W dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, głównych, kontrolowanych placebo badaniach klinicznych 234 pacjentów z niedawno, często występującymi epizodami zgagi w wywiadzie, leczono ezomeprazolem w dawce 20 mg przez 4 tygodnie. Objawy związane z refluksem (takie jak zgaga i zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku), oceniano retrospektywnie przez okres 24 godzin. W obu badaniach ezomeprazol w dawce 20 mg był istotnie lepszy (skuteczniejszy) niż placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego, którym było całkowite ustąpienie zgagi, definiowane jako brak epizodów zgagi w ciągu ostatnich 7 dni przed wizytą końcową (33,9% – 41,6% wobec 11,9% – 13,7% w przypadku placebo) ($p<0,001$). Drugorzędowy punkt końcowy całkowitego ustąpienia zgagi, definiowany jako brak zgagi w karcie dzienniczka pacjenta w ciągu 7 kolejnych dni, był istotny statystycznie w tygodniu 1 (10,0% – 15,2% wobec 0,9% – 2,4% w przypadku placebo, $p=0,014$, $p<0,001$) i w tygodniu 2 (25,2% – 35,7% wobec 3,4% – 9,0% w przypadku placebo, $p<0,001$).

Inne drugorzędowe punkty końcowe wspierały pierwszorzędowy punkt końcowy, w tym ustąpienie zgagi w tygodniu 1 i 2, odsetek 24-godzinnych okresów bez zgagi w tygodniu 1 i 2, średnią ciężkość zgagi w tygodniach 1 i 2 oraz czas do pierwszego i utrzymującego się ustąpienia zgagi w okresie 24 godzin i podczas nocy, w porównaniu z placebo. W przybliżeniu 78% pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg zgłaszało pierwsze ustąpienie zgagi w czasie pierwszego tygodnia leczenia w porównaniu z 52% – 58% przyjmujących placebo. Czas do utrzymującego się ustąpienia zgagi, definiowanego jako 7 kolejnych dni zarejestrowanych bez zgagi po raz pierwszy, był znacząco krótszy w grupie pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg (39,7% – 48,7% w dniu 14 wobec 11,0% – 20,2% przyjmujących placebo).
Mediana czasu do pierwszego ustąpienia zgagi podczas nocy wynosiła 1 dobę i była istotna statystycznie w jednym badaniu w porównaniu z placebo ($p=0,048$) oraz bliska istotności w innym ($p=0,069$). W 80% nocy nie wystąpiła zgaga we wszystkich przedziałach czasowych, a w 90% nocy zgaga nie występowała w 2 tygodniu w każdym z badań w porównaniu z 72,4% – 78,3% w przypadku placebo. Ocena ustąpienia zgagi według badaczy była spójna z ocenami pacjentów, wykazując istotne statystycznie różnice pomiędzy ezomeprazolem w dawce 20 mg (34,7% – 41,8%) w porównaniu z placebo (8,0% – 11,4%). Badacze stwierdzili także, że w tygodniu 2 leczenia ezomeprazol jest istotnie skuteczniejszy niż placebo w ustępowaniu zarzucania kwaśnej treści żołądkowej do przełyku (58,5% – 63,6%) w porównaniu z placebo (28,3% – 37,4%).

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Ezomeprazol jest nietrwały w środowisku kwaśnym i dlatego jest podawany doustnie w postaci powlekanych granulek dojelitowych. W warunkach in vivo konwersja do R-izomeru jest nieistotna. Ezomeprazol wchłania się szybko, a maksymalne stężenie ezomeprazolu w osoczu występuje w przybliżeniu po 1-2 godzinach po podaniu. Bezwzględna biodostępność ezomeprazolu wynosi 64% po jednorazowym podaniu dawki 40 mg i zwiększa się do 89% po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Analogiczne wartości dla dawki ezomeprazolu 20 mg wynoszą odpowiednio 50% oraz 68%. Przyjęcie pokarmu, zarówno opóźnia, jak i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu, choć nie ma to istotnego wpływu na wpływ ezomeprazolu na kwaśność treści żołądkowej.

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

Metabolizm
Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, który powoduje powstanie hydroksy- oraz desmetylo-metabolitu ezomeprazolu. Pozostała część procesu metabolizmu jest zależna od innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu ezomeprazolu, który stanowi główny metabolit ezomeprazolu występujący w osoczu.

Eliminacja
Parametry podane poniżej odzwierciedlają głównie farmakokinetykę u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19, czyli szybko metabolizujących.

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 l/h po podaniu dawki pojedynczej oraz około 9 l/h po wielokrotnym podawaniu dawek leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 1,3 godziny po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Ezomeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza pomiędzy podaniem kolejnych dawek, bez tendencji do kumulacji podczas podawania raz na dobę.
Główne metabolity ezomeprazolu nie wywierają żadnego wpływu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Prawie 80% dawki doustnej ezomeprazolu jest wydalane w postaci metabolitów w moczu, a pozostała część dawki - z kałem. Mniej niż 1% niezmienionej substancji czynnej znajduje się w moczu.

Liniowość lub nieliniowość
Farmakokinetyka ezomeprazolu była badana w zakresie dawek do 40 mg dwa razy na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą zmian stężenia w osoczu w czasie zwiększa się podczas wielokrotnego podawania dawek ezomeprazolu. Zwiększenie to jest zależne od dawki i skutkuje nieliniowym (większym niż proporcjonalne do dawki) zwiększeniem AUC po wielokrotnym podawaniu leku. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, co prawdopodobnie jest spowodowane hamowaniem izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol oraz (lub) jego metabolit sulfonowy.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby wolno metabolizujące leki
W przybliżeniu 2,9±1,5% populacji nie ma czynnego izoenzymu CYP2C19; osoby te określane są jako wolno metabolizujące. U tych osób metabolizm ezomeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez enzym CYP3A4. Po wielokrotnym podawaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę średnia powierzchnia pola pod krzywą zmian stężenia w osoczu w czasie była w przybliżeniu o 100% większa u osób wolno metabolizujących niż u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19 (osoby szybko metabolizujące). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były o 60% większe.
Te wyniki nie mają znaczenia praktycznego dla dawkowania ezomeprazolu.

Płeć
Po podaniu dawki pojedynczej 40 mg ezomeprazolu średnia powierzchnia pola pod krzywą zmian stężenia leku w osoczu w czasie, jest w przybliżeniu o 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Nie obserwuje się żadnych różnic międzypłciowych po podawaniu wielokrotnym pojedynczych dawek dobowych, w zależności od płci.
Te wyniki nie mają znaczenia praktycznego dla dawkowania ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności wątroby
Metabolizm ezomeprazolu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby może być osłabiony. Szybkość metabolizmu jest zmniejszona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co powoduje podwojenie powierzchni pola pod krzywą zmian stężenia ezomeprazolu w osoczu w czasie. Z tego względu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać dawki maksymalnej 20 mg. Ezomeprazol lub jego główne metabolity nie wykazują jakiejkolwiek tendencji do kumulacji podczas podawania raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzano badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że nerki są odpowiedzialne za wydalanie metabolitów ezomeprazolu, lecz nie za eliminację związku macierzystego, nie przewiduje się zmian metabolizmu ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥65 lat)
Metabolizm ezomeprazolu nie jest istotnie zmieniony u pacjentów w podeszłym wieku (71-80 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Działania niepożądane nieobserwowane w badaniach klinicznych, lecz stwierdzone u zwierząt przy poziomie narażenia na 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

Zawartość kapsułki:
Sacharoza ziarenka (sacharoza i skrobia kukurydziana)
Metyloceluloza
Talk
Tytanu dwutlenek (E 171)
Glicerolu monostearynian
Polisorbat 80
Sodu laurylosiarczan
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1); dyspersja 30%
Trietylu cytrynian

Otoczka kapsułki:
Karagen
Potasu chlorek
Żelaza tlenek czerwony (E 172)
Tytanu dwutlenek (E 171)
Hypromeloza
Tusz do nadruku (zawiera szelak, potasu wodorotlenek, żelaza tlenek czarny (E 172)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister Aluminium/Aluminium ze środkiem pochłaniającym wilgoć, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania 14 kapsułek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

URGO Sp. z o.o.
Al. Jerozolimskie 142 B
02-305 Warszawa
tel/fax: 22 616 33 48 / 22 617 69 21

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26707

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 2021.11.08

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2022.09.23