

## **CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazole Adamed, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 40 mg ezomeprazolu (*Esomeprazolium*) w postaci ezomeprazolu sodowego. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Biały do białawego, porowaty krążek lub proszek.

pH produktu leczniczego Esomeprazole Adamed wynosi od 9.5 do 11.0, osmolarność 330 mOsmol/kg  $\pm$  10%.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Lek Esomeprazole Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, jest wskazany do stosowania u dorosłych w celu:

- hamowania wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe, w sytuacjach takich jak:
  - choroba refluksowa przełyku (ang. gastroesophageal reflux disease, GERD) u pacjentów z zapaleniem przełyku i/lub ciężkimi objawami refluksu,
  - leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi,
  - zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u pacjentów z grupy ryzyka,
- zapobiegania nawrotom krwawienia po leczeniu endoskopowym z powodu ostrego krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy.

Esomeprazole Adamed, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat w celu:

- hamowania wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe, w sytuacjach takich jak:
  - choroba refluksowa przełyku (GERD) u pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku z nadżerkami i (lub) ciężkimi objawami refluksu.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

#### Dawkowanie

##### Dorośli

*Hamowanie wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe*

U pacjentów, którzy nie mogą przyjmować leków doustnych można stosować leczenie parenteralne w dawce 20 do 40 mg raz na dobę. U pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku należy stosować dawkę 40 mg raz na dobę. Pacjentom leczonym objawowo z powodu choroby refluksowej (refluksu żołądkowo-przełykowego) należy podawać lek w dawce 20 mg raz na dobę.

U pacjentów leczonych w celu wygojenia wrzodów żołądka związanych z terapią niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, zazwyczaj stosowana jest dawka 20 mg raz na dobę. U pacjentów z grupy ryzyka, w celu zapobiegania wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, należy stosować dawkę 20 mg raz na dobę.

Leczenie dożylnie zazwyczaj trwa krótko i należy jak najszybciej przejść na leczenie doustne.

#### *Zapobieganie nawrotom krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy*

Po leczeniu endoskopowym z powodu ostrego krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy, należy podać 80 mg ezomeprazolu we wlewie trwającym 30 minut, a następnie prowadzić ciągły wlew dożylny przez 3 dni (72 godziny) w dawce 8 mg/godzinę.

Po leczeniu dożylnym należy kontynuować doustne leczenie hamujące wydzielanie kwasu.

#### Sposób podawania

Sposób przygotowania roztworu, patrz punkt 6.6.

#### **Wstrzyknięcie**

##### Dawka 40 mg

5 ml przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty.

##### Dawka 20 mg

2,5 ml lub połowę przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

#### **Wlew dożylny**

##### Dawka 40 mg

Przygotowany roztwór należy podać we wlewie dożylnym trwającym 10 do 30 minut.

##### Dawka 20 mg

Połowę przygotowanego roztworu należy podać we wlewie dożylnym trwającym 10 do 30 minut. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

##### Dawka 80 mg podana w krótkotrwałym wlewie

Przygotowany roztwór należy podać w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

##### Dawka 8 mg/godzinę

Przygotowany roztwór należy podać w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 71,5 godziny (szybkość wlewu powinna wynosić 8 mg/godzinę. Patrz punkt 6.3 Okres trwałości po rozpuszczeniu).

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci z zaburzeniami 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).

##### *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby*

Choroba refluksowa przełyku: 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).

Krwawienie z wrzodu: Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, po podaniu 80 mg produktu Esomeprazole Adamed w krótkotrwałym wlewie, wystarczające może być podawanie leku w ciągłym wlewie dożylnym przez 71,5 godziny w dawce 4 mg/godzinę. (patrz punkt 5.2).

### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### *Dzieci i młodzież*

#### Dawkowanie

#### Dzieci i młodzież (od 1 do 18 lat)

*Hamowanie wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe*

U pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku (GERD), którzy nie mogą przyjmować leku doustnie, można stosować leczenie pozajelitowe raz na dobę jako część pełnego leczenia GERD (patrz dawki w tabeli poniżej).

Leczenie dożylnie zazwyczaj trwa krótko i należy jak najszybciej rozpocząć leczenie doustne.

#### **Zalecane dawki ezomeprazolu do podawania dożylnego**

<b>Grupa wiekowa</b>	<b>Leczenie refluksowego zapalenia przełyku z nadżerkami</b>	<b>Leczenie objawowe GERD</b>
1-11 lat	masa ciała <20 kg: 10 mg raz na dobę masa ciała ≥20 kg: 10 mg lub 20 mg raz na dobę	10 mg raz na dobę
12-18 lat	40 mg raz na dobę	20 mg raz na dobę

#### Sposób podawania

Sposób przygotowania roztworu, patrz punkt 6.6.

#### **Wstrzyknięcie**

##### Dawka 40 mg

5 ml przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty.

##### Dawka 20 mg

2,5 ml lub połowę przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

##### Dawka 10 mg

1,25 ml przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

#### **Wlew dożylny**

##### Dawka 40 mg

Przygotowany roztwór należy podać we wlewie dożylnym trwającym od 10 do 30 minut.

##### Dawka 20 mg

Połowę przygotowanego roztworu należy podać we wlewie dożylnym trwającym od 10 do 30 minut. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

##### Dawka 10 mg

Jedną czwartą przygotowanego roztworu należy podać we wlewie dożylnym trwającym od 10 do 30 minut. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

#### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub na 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 u pacjenta jakichkolwiek niepokojących objawów (np. istotnej, niezamierzonej utraty masy ciała, nawracających wymiotów, zaburzeń połykania, wymiotów z domieszką krwi lub smolistych stolców) oraz w przypadku podejrzenia lub rozpoznania choroby

wrzodowej żołądka należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, ponieważ leczenie produktem Esomeprazole Adamed może łagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

#### 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).

#### Wchłanianie witaminy B12

Ezomeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami witaminy B12 w organizmie lub istniejącymi czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B12 podczas długotrwałej terapii.

#### Hipomagnezemia

U 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 hipomagnezemii. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, uczucie zawrotu głowy oraz arytmia komorowa, ale mogą one rozwijać się powoli i zostać niezauważone. U większości pacjentów z hipomagnezemią objawy zmniejszają się po zastosowaniu leków uzupełniających magnez i przerwaniu stosowania PPI.

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

#### Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie, jeżeli są stosowane w dużych dawkach i przez długi okres (> 1 roku), mogą w stopniu umiarkowanym zwiększać ryzyko złamań szyjki kości udowej, nadgarstka i kręgosłupa, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub u których występują inne rozpoznane czynniki ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać całkowite ryzyko złamań o 10-40%. Częściowo za zwiększenie ryzyka mogą być odpowiedzialne inne czynniki ryzyka.

Pacjentom z ryzykiem rozwoju osteoporozy należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi oraz zalecić przyjmowanie witaminy D i wapnia w odpowiedniej ilości.

#### 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 Esomeprazole Adamed. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### Jednoczesne podawanie z innymi lekami

Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego podania atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, niezbędny jest ścisły nadzór nad pacjentem oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i 100 mg rytonawiru. Nie należy stosować dawki ezomeprazolu większej niż 20 mg.

Ezomeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania stosowania leku oraz przed jego zakończeniem należy brać pod uwagę możliwe interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten izoenzym. Były obserwowane interakcje między klopidogrelem i ezomeprazolem (patrz punkt 4.5).

Znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne. Zapobiegawczo należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i kłopidogrelu.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, czyli zasadniczo jest wolny od sodu.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych

##### Inhibitory proteaz

Stwierdzono, że omeprazol wykazuje interakcje z niektórymi inhibitorami proteaz. Kliniczne znaczenie oraz mechanizm tych stwierdzonych 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.

W przypadku atazanawiru oraz nelfinawiru stwierdzono zmniejszenie ich stężeń w surowicy podczas ich jednoczesnego stosowania z omeprazolem i dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków. Równoległe stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 100 mg u zdrowych ochotników skutkowało istotnym zmniejszeniem 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 dziennie 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 były zmniejszone o 75-92%. Ze względu na podobne efekty farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu, równoległe stosowanie ezomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), a równoległe stosowanie ezomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku sakwinawiru (stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem), stwierdzono zwiększenie stężenia w surowicy (o 80-100%) podczas równoległego 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). Leczenie omeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem).

##### Metotreksat

U niektórych pacjentów stwierdzano zwiększenie stężenia metotreksatu podczas jego podawania łącznie z lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej (PPI). W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie czasowego wstrzymania stosowania ezomeprazolu.

##### Takrolimus

W przypadku podawania ezomeprazolu z takrolimusem obserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy krwi. Należy kontrolować stężenie takrolimusu w surowicy oraz czynność nerek (klirens kreatyniny) i w zależności od potrzeby dostosować dawkę takrolimusu.

#### Leki, których wchłanianie jest zależne od pH

Podczas leczenia ezomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej supresja kwasu żołądkowego może prowadzić do zmniejszenia lub zwiększenia wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego. Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku wchłanianie takich leków jak ketokonazol, itrakonazol i erlotynib może być zmniejszone, natomiast wchłanianie digoksyny może być zwiększone podczas stosowania ezomeprazolu. Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu w dawce 20 mg na dobę oraz digoksyny u zdrowych osób zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u 2 na 10 osób). Objawy toksyczności digoksyny były zgłaszane rzadko.

Jednakże, w przypadku podawania ezomeprazolu w dużych dawkach pacjentom w podeszłym wieku należy zachować ostrożność. W takich przypadkach należy kontrolować terapeutyczne działanie digoksyny.

#### Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego ezomeprazol. Z tego względu podawanie ezomeprazolu równocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, w związku z czym konieczne może być zmniejszenie dawek tych leków. Nie prowadzono badań interakcji *in vivo* po zastosowaniu dużych dawek dożylnych leku (80 mg + 8 mg na godzinę). Wpływ ezomeprazolu na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C19 może być większy podczas stosowania dożylnego, dlatego należy ściśle kontrolować, czy u pacjentów występują działania niepożądane podczas 3-dniowego okresu podawania leku dożylnie.

#### Diazepam

Jednoczesne podanie doustne ezomeprazolu w dawce 30 mg powoduje zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu – substratu dla enzymu CYP2C19.

#### Fenytoina

U pacjentów z padaczką jednoczesne doustne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg i fenytoiny powoduje zwiększenie minimalnego stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. Dlatego zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu w momencie rozpoczęcia oraz zakończenia leczenia ezomeprazolem.

#### Worykonazol

Omeprazol (stosowany w dawce 40 mg na dobę) zwiększał  $C_{max}$  i AUC worykonazolu (substratu dla enzymu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

#### Cylostazol

Zarówno omeprazol jak i ezomeprazol hamują aktywność CYP2C19. Podawanie omeprazolu w dawkach 40 mg zdrowym ochotnikom w badaniu skrzyżowanym (ang. cross-over) powodowało zwiększenie  $C_{max}$  i AUC dla cylostazolu odpowiednio o 18% i 26%, a jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

#### Cyzapryd

Podanie zdrowym ochotnikom ezomeprazolu doustnie w dawce 40 mg jednocześnie z cyzaprydem spowodowało zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenie – czas (AUC) o 32% dla cyzaprydu oraz wydłużenie okresu półtrwania cyzaprydu o 31%. Nie zaobserwowano natomiast istotnego wzrostu stężenia maksymalnego ( $C_{max}$ ) cyzaprydu w surowicy. Nieznaczne wydłużenie odstępu QTc obserwowane po podaniu samego cyzaprydu nie podlegało dalszemu zwiększeniu podczas stosowania cyzaprydu łącznie z ezomeprazolem.

### Warfaryna

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

### Klopidogrel

Wyniki badań prowadzonych u zdrowych ochotników wskazują na farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) interakcje pomiędzy klopidogrelem (300 mg- dawka nasycająca/ 75 mg/dobę- dawka podtrzymująca) a ezomeprazolem (40 mg/dobę, doustnie), co skutkuje obniżeniem ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu o średnio 40% oraz obniżeniem maksymalnego zahamowania (indukowanej ADP) agregacji płytek o 14%.

W badaniu, w którym porównywano wpływ na parametry PK/PD terapii skojarzonej: klopidogrel z ezomeprazolem 20 mg oraz kwasem acetylosalicylowym (ASA) 81 mg, z zastosowaniem klopidogrelu w monoterapii, wykazano obniżenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu o blisko 40% w grupie wolontariuszy, u których stosowano leczenie skojarzone. Jednakże, nie zaobserwowano różnic w maksymalnym zahamowaniu (indukowanej ADP) agregacji płytek pomiędzy grupą wolontariuszy przyjmujących klopidogrel w monoterapii oraz grupą osób przyjmujących terapię skojarzoną (klopidogrel +ezomeprazol+ASA).

Nie jest możliwe wyciągnięcie spójnych wniosków z obserwacyjnych oraz klinicznych badań, na temat wpływu interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) ezomeprazolu na występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W celu zachowania szczególnej ostrożności jednoczesne podanie klopidogrelu oraz ezomeprazolu powinno zostać zaniechane.

### Badane produkty lecznicze niewykazujące klinicznie istotnej interakcji

#### *Amoksycylina lub chinidyna*

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

#### *Naproksen lub rofekoksyb*

W badaniach służących ocenie jednoczesnego stosowania ezomeprazolu oraz naproksenu lub rofekoksybu nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w badaniach krótkoterminowych.

### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ezomeprazolu

#### *Produkty lecznicze, które hamują aktywność CYP2C19 i/lub CYP3A4*

Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne, doustne podawanie ezomeprazolu z inhibitorem CYP3A4, klarytromycyną (w dawce 500 mg dwa razy na dobę) powodowało podwojenie ekspozycji na ezomeprazol (AUC). Jednoczesne podanie ezomeprazolu oraz inhibitora zarówno CYP2C19 jak i CYP3A4 może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4 worykonazol zwiększał AUC ezomeprazolu o 280%. Zmiana dawkowania ezomeprazolu nie jest zwykle wymagana w żadnej z tych sytuacji. Jednakże, zmianę dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadku, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

#### *Produkty lecznicze, które indukują aktywność CYP2C19 i/lub CYP3A4*

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że indukują CYP2C19 lub CYP3A4 lub oba izoenzymy (jak np. ryfampicyna i produkty zawierające ziele dziurawca) mogą powodować zmniejszenie stężenia ezomeprazolu w osoczu poprzez zwiększanie tempa metabolizmu ezomeprazolu.

### Dzieci i młodzież



Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Ciąża

Dane kliniczne dotyczące przypadków ciąży z ekspozycją na produkt Esomeprazole Adamed są niewystarczające. Jeżeli chodzi o mieszaninę racemiczną, dane dotyczące większej liczby ciąż z ekspozycją na omeprazol, pochodzące z badań epidemiologicznych, nie wykazują wpływu leku na występowanie wad rozwojowych ani toksycznego wpływu na płód. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania mieszaniny racemicznej wykonane na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Esomeprazole Adamed kobietom w ciąży.

Umiarkowana ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300 do 1000 zakończonych ciąż) nie wykazuje żadnego wpływu ezomeprazolu na powstawanie wad rozwojowych płodu lub toksycznego działania leku na płód lub noworodka.

Wyniki badań na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu produktu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka kobiet karmiących piersią; informacje dotyczące oddziaływania ezomeprazolu na noworodki/niemowlęta są niewystarczające. Dlatego nie należy podawać produktu Esomeprazole Adamed 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 obsługiwanie maszyn**

Ezomeprazol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano działania niepożądane takie jak zawroty głowy (niezbyt często) i niewyraźne widzenie (niezbyt często) (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią te działania nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

#### **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).

<b>Klasa układów narządów</b>	<b>Częstość występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	leukopenia, trombocytopenia (małopłytkowość)
	Bardzo rzadko	agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	obrzęki obwodowe
	Rzadko	hiponatremia
	Częstość nieznaną	hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); występowanie ciężkiej hipomagnezemia może być powiązane z obecnością hipokalcemii. Hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	bezsenna
	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/wymioty
	Niezbyt często	suchość w jamie ustnej
	Rzadko	zapalenie jamy ustnej, zakażenie grzybicze (kandydoza) przewodu pokarmowego
	Częstość nieznaną	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	Często	reakcje w miejscu podania *
	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	złamanie biodra, 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

\*Reakcje w miejscu podania były obserwowane głównie w badaniach, w których stosowano duże dawki przez 3 dni (72 godziny) (patrz punkt 5.3).

W pojedynczych przypadkach, u pacjentów w stanie krytycznym, którzy otrzymywali omeprazol (racemat) we wstrzyknięciach dożylnych, zwłaszcza w dużych dawkach, występowały nieodwracalne zaburzenia widzenia. Nie ustalono jednak związku przyczynowo-skutkowego z podawaniem leku.

#### *Dzieci i młodzież*

Randomizowane, otwarte, międzynarodowe badanie kliniczne zostało przeprowadzone w celu oceny farmakokinetyki powtarzanych dawek ezomeprazolu podawanych dożylnie przez 4 doby, raz na dobę, dzieciom w wieku od 0 do 18 lat (patrz punkt 5.2). Łącznie do oceny bezpieczeństwa leczenia włączono 57 pacjentów (w tym 8 dzieci z grupy wiekowej od 1 do 5 lat). Wyniki tej oceny są spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa ezomeprazolu i nie stwierdzono nowych danych dotyczących bezpieczeństwa.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie bilansu korzyści / ryzyka 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, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

#### **4.9 Przedawkowanie**

Dane dotyczące zamierzonego przedawkowania leku są bardzo ograniczone. Po doustnym przyjęciu dawki 280 mg ezomeprazolu obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncza, doustna dawka 80 mg lub dożylna dawka 308 mg ezomeprazolu w ciągu 24 godzin nie powodowały objawów przedawkowania. 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 i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku wysoce specyficznego mechanizmu działania. Ezomeprazol jest swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Właściwości farmakodynamiczne obu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

#### Mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i powoduje hamowanie aktywności pompy protonowej – H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP-azy. W ten sposób jest hamowane zarówno podstawowe jak i stymulowane wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

#### Działanie farmakodynamiczne

U pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku po 5 dniach podawania ezomeprazolu doustnie w dawce 20 mg lub 40 mg, wartość pH w żołądku utrzymuje się powyżej 4, odpowiednio przez średnio 13 i 17 godzin w ciągu doby, niezależnie od tego, czy ezomeprazol był podawany doustnie czy dożylnie.

Posługując się wartością AUC, jako parametrem zastępczym wobec stężeń w osoczu, wykazano zależność między hamowaniem wydzielania kwasu solnego a ekspozycją na ezomeprazol podany doustnie.

U zdrowych ochotników, po podaniu 80 mg ezomeprazolu we wlewie trwającym 30 minut, a następnie kontynuowaniu leczenia ciągłym wlewem dożylnym w dawce 8 mg/godzinę przez 23,5 godziny, pH w żołądku powyżej 4 oraz pH powyżej 6 utrzymywało się w ciągu 24 godzin średnio odpowiednio przez 21 godzin i 11-13 godzin.

U pacjentów leczonych ezomeprazolem doustnie w dawce 40 mg wygojenie zmian związanych z refluksowym zapaleniem przełyku następuje u około 78% pacjentów po 4 tygodniach, a u 93% pacjentów po 8 tygodniach leczenia.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, pacjentów z potwierdzonym endoskopowo krwawieniem z wrzodu żołądka zakwalifikowanym jako Ia, Ib, IIa lub

Ib w skali Forrest (odpowiednio 9 %, 43 %, 38 % oraz 10 %) zrandomizowano do leczenia produktem Esomeprazole Adamed w roztworze do wlewów dożylnych (n=375) lub do otrzymywania placebo (n=389). Po endoskopowym opanowaniu krwawienia, pacjenci otrzymywali 80 mg ezomeprazolu we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, a następnie wlew dożylny w dawce 8 mg/godzinę lub placebo przez 72 godziny. Po pierwszych 72 godzinach wszyscy pacjenci otrzymywali Esomeprazole Adamed doustnie w dawce 40 mg przez kolejne 27 dni (faza otwarta) w celu zmniejszenia wydzielania kwasu. Ponowne krwawienie w ciągu 3 dni wystąpiło u 5,9 % pacjentów leczonych Esomeprazole Adamed dożylnie i u 10,3 % pacjentów w grupie placebo. Po 30 dniach po leczeniu, częstość występowania ponownego krwawienia w grupie leczonej Esomeprazole Adamed dożylnie w porównaniu z grupą placebo wynosiła odpowiednio 7,7 % vs. 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. 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 dorosłych i dzieci, u których stosowano długotrwale ezomeprazol, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Zmiany te nie miały jednak znaczenia klinicznego.

Podczas długotrwałego doustnego leczenia produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku zgłaszano nieco większą częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu. Mają one charakter łagodny 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*.

### Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (u 98 pacjentów w wieku od 1 do 11 miesięcy) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia u pacjentów z objawami GERD. Ezomeprazol w dawce 1 mg/kg masy ciała raz na dobę był podawany doustnie przez dwa tygodnie (faza otwarta), a 80 pacjentów włączono na dodatkowe 4 tygodnie (podwójnie zaślepiona faza odstawiania). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupą placebo a przyjmującą ezomeprazol, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, który stanowił czas do zaprzestania stosowania terapii z powodu nasilenia objawów.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (52 pacjentów w wieku < 1 miesiąca) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia u pacjentów z objawami GERD. Ezomeprazol w dawce 0,5 mg/kg masy ciała raz na dobę był podawany doustnie przez minimum 10 dni. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami ezomeprazolu oraz placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego, który stanowiła zmiana względem stanu wyjściowego częstości występowania objawów GERD. Wyniki badań z udziałem dzieci wykazały również, że dawki ezomeprazolu 0,5 mg/kg masy ciała oraz 1,0 mg/kg masy ciała u dzieci w wieku odpowiednio < 1 miesiąca oraz od 1 do 11 miesięcy, zmniejszają średni odsetek czasu, w którym pH wewnątrz przełyku utrzymuje się na poziomie < 4.

Profil bezpieczeństwa okazał się podobny do zaobserwowanego u pacjentów dorosłych.

W badaniu u dzieci z objawami GERD (w wieku od <1 do 17 roku życia) otrzymujących długotrwale inhibitory pompy protonowej, u 61% dzieci wystąpiła niewielkiego stopnia hiperplazja komórek ECL

bez stwierdzonej istotności klinicznej oraz bez rozwoju zanikowego nieżytu żołądka lub guzów o charakterze rakowiaka.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

### Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji ezomeprazolu w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników wynosi 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 izoenzymu 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 obecnym w osoczu.

### Eliminacja

Dane przedstawione poniżej odzwierciedlają farmakokinetykę leku u osób z prawidłową aktywnością enzymu CYP2C19, tzw. szybko metabolizujących.

Całkowity klirens osoczowy ezomeprazolu wynosi około 17 l/godz. po jednorazowym podaniu dawki leku i około 9 l/godz. po wielokrotnym podaniu leku. Okres półtrwania leku w osoczu, po wielokrotnym podaniu leku raz na dobę, wynosi około 1,3 godziny. Ezomeprazol podawany raz na dobę był całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek, bez tendencji do kumulacji leku.

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

### Liniiowość/nieliniiowość

Całkowita powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu leku. Zjawisko to zależy od dawki leku i ma charakter nieliniowy. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszonego efektu pierwszego przejścia oraz zmniejszenia klirensu układowego, spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem aktywności enzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i/lub jego sulfonowany metabolit.

Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych 40 mg we wstrzyknięciach dożylnych średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi około 13,6  $\mu\text{mol/l}$ . Po podaniu podobnych dawek doustnie średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 4,6  $\mu\text{mol/l}$ . Po podaniu dożylnym stwierdzono mniejsze (o około 30%) zwiększenie ekspozycji w porównaniu z podaniem doustnym. Po dożylnym podaniu ezomeprazolu w postaci 30-minutowego wlewu (40 mg, 80 mg lub 120 mg) a następnie ciągłej infuzji (4 mg na godzinę i 8 g na godzinę) przez 23,5 godziny występuje zwiększenie całkowitej ekspozycji zależne liniowo od dawki.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Osoby powoli metabolizujące

Okolo  $2,9 \pm 1,5$  % populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. Jest to związane z brakiem czynnej postaci 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 doustnie u pacjentów wolno metabolizujących średnia całkowita ekspozycja na lek była o około 100% większa niż u pacjentów z czynną postacią izoenzymu CYP2C19 (tj. szybko metabolizujących). U pacjentów wolno metabolizujących średnie maksymalne stężenie leku w surowicy było większe o około 60%. Podobne różnice obserwowano po dożylnym podaniu ezomeprazolu. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

### Płeć

Zaobserwowano, że po podaniu doustnym, pojedynczej dawki 40 mg ezomeprazolu średnia całkowita ekspozycja na lek jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Takiej różnicy międzypłciowej nie obserwowano po wielokrotnym podaniu leku raz na dobę. Podobne różnice były obserwowane po dożylnym podaniu ezomeprazolu. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

#### Upośledzenie czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynności wątroby metabolizm ezomeprazolu może być spowolniony. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby tempo metabolizmu jest zmniejszone, co powoduje podwojenie całkowitej ekspozycji na ezomeprazol. W związku z tym u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i chorobą refluksową przełyku nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 20 mg. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i krwawieniem z wrzodu, po podaniu 80 mg ezomeprazolu w szybkim wlewie, wystarczające może być stosowanie maksymalnie dawki 4 mg/godzinę produktu podawanego we wlewie ciągłym trwającym 71,5 godzin. Podczas podawania leku raz na dobę nie obserwowano kumulacji ezomeprazolu lub jego głównych metabolitów.

#### Upośledzenie czynności nerek

Nie prowadzono badań oceniających stosowanie ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że w mechanizmie eliminacji nerkowej wydalane są metabolity ezomeprazolu, ale nie sam ezomeprazol, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie ezomeprazolu.

#### Osoby w wieku podeszłym

U osób w podeszłym wieku (w wieku 71-80 lat) metabolizm ezomeprazolu nie jest istotnie zmieniony.

#### Dzieci i młodzież

W randomizowanym, otwartym, międzynarodowym badaniu klinicznym z zastosowaniem dawek wielokrotnych, ezomeprazol był podawany przez 4 doby, raz na dobę w postaci wstrzyknięcia trwającego 3 minuty. Do badania włączono ogółem 59 dzieci w wieku od 0 do 18 lat, z których 50 pacjentów (w tym 7 dzieci z grupy wiekowej od 1 do 5 lat) ukończyło badanie i została u nich dokonana ocena farmakokinetyki ezomeprazolu.

Poniższa tabela opisuje ekspozycję ogólnoustrojową na ezomeprazol podany dożylnie w postaci 3-minutowego wstrzyknięcia u dzieci i młodzieży oraz u zdrowych osób dorosłych. Wartości podane w tabeli, to średnie geometryczne (wraz z zakresem wartości). Dawka 20 mg była podawana w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego. Wartość  $C_{ss,max}$  była mierzona po 5 minutach od podania we wszystkich grupach pacjentów pediatrycznych i po 7 minutach od podania u osób dorosłych, którym podano dawkę 40 mg, a także po zakończeniu wlewu u osób dorosłych przyjmujących dawkę 20 mg.

Grupa wiekowa	Grupa według dawki	AUC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ )	$C_{ss,max}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )
0-1 miesiąca*	0.5 mg/kg (n=6)	7.5 (4.5-20.5)	3.7 (2.7-5.8)
1-11 miesięcy*	1.0 mg/kg (n=6)	10.5 (4.5-22.2)	8.7 (4.5-14.0)
1-5 lat	10 mg (n=7)	7.9 (2.9-16.6)	9.4 (4.4-17.2)
6-11 lat	10 mg (n=8)	6.9 (3.5-10.9)	5.6 (3.1-13.2)
	20 mg (n=8)	14.4 (7.2-42.3)	8.8 (3.4-29.4)
	20 mg (n=6)**	10.1 (7.2-13.7)	8.1 (3.4-29.4)
12-17 lat	20 mg (n=6)	8.1 (4.7-15.9)	7.1 (4.8-9.0)
	40 mg (n=8)	17.6 (13.1-19.8)	10.5 (7.8-14.2)
Dorośli	20 mg (n=22)	5.1 (1.5-11.8)	3.9 (1.5-6.7)
	40 mg (n=41)	12.6 (4.8-21.7)	8.5 (5.4-17.9)

\* Pacjent z grupy wiekowej od 0 do 1 miesiąca został zdefiniowany jako pacjent po korekcie wieku  $\geq$  ukończone 32 tygodnie i  $<$  44 ukończonych tygodni, gdzie skorygowany wiek jest sumą wieku

ciążowego oraz czasu od porodu w ukończonych tygodniach. Pacjent z grupy wiekowej od 1 do 11 miesięcy jest w wieku skorygowanym  $\geq 44$  ukończone tygodnie.

\*\* Dwóch pacjentów wyłączono, z których 1 pacjent był najprawdopodobniej osobą wolno metabolizującą a 1 pacjent był jednocześnie leczony inhibitorem izoenzymu CYP3A4.

Oparte na modelu przewidywania wskazują, że  $C_{ss,max}$  po podaniu dożylnym ezomeprazolu we wlewie 10-minutowym, 20-minutowym oraz 30-minutowym zmniejszą się przeciętnie odpowiednio o 37% do 49%, 54% do 66% oraz 61% do 72% we wszystkich przedziałach wiekowych i grupach dawkowych, w porównaniu z podaniem drogą dożylną wstrzyknięcia trwającego 3 minuty.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie wykazują żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

W badaniach dotyczących działania rakotwórczego po podaniu doustnym, przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną, zaobserwowano hiperplazję komórek ECL w żołądku oraz występowanie guzów o charakterze rakowiaka. Były to zmiany związane z wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku przewlekłą hipergastrynemią i były one obserwowane po długotrwałym podawaniu szczurom leków zmniejszających wydzielanie soku żołądkowego. W programie badań nieklinicznych dotyczących postaci ezomeprazolu do podawania drogą dożylną nie wykazano podrażnienia naczyń, ale obserwowano nieznaczne reakcje o charakterze zapalnym w miejscu wkłucia po wstrzyknięciu podskórnym (obok żyły) (patrz punkt 4.8).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu edetynian

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Produktu leczniczego nie wolno mieszać z innymi lekami, z wyjątkiem podanych w punkcie 6.6.

### **6.3 Okres ważności**

2 lata

*Okres trwałości po rekonstytucji: 12 godzin, w temperaturze 30°C.*

Nie przechowywać w lodówce.

Wykazano, że roztwór jest trwały chemicznie i fizycznie przez 12 godzin, w temperaturze 30°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, chyba że metoda rozpuszczania lub rozcieńczania wyklucza ryzyko zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast. Jeśli nie zostanie użyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik.



#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem. Fiolki można przechowywać bez opakowania zewnętrznego, w świetle dziennym (wewnątrz pomieszczeń), przez okres do 24 godzin. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka 5ml z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta korkiem z ciemnej szarej gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu „flip-off”.

Wielkości opakowań: 1 fiolka, 10 fiolek.

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

Przed podaniem przygotowany roztwór należy obejrzeć i sprawdzić, czy nie zawiera cząsteczek stałych oraz czy nie zmienił barwy. Można użyć jedynie przejrzystego roztworu. Roztwór przeznaczony do jednorazowego zastosowania.

Jeśli pozostała po użyciu zawartość fiolki nie jest potrzebna, niewykorzystaną ilość roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

##### Wstrzyknięcie dożylnie 40 mg

W celu przygotowania roztworu do wstrzyknięcia (8 mg/ml) do fiolki zawierającej 40 mg ezomeprazolu należy dodać 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego do podawania dożylnego.

Przygotowany roztwór do wstrzyknięcia jest przejrzysty, bezbarwny lub bardzo jasnożółty.

##### Wlew dożylny 40 mg

W celu przygotowania roztworu do infuzji zawartość jednej fiolki zawierającej 40 mg ezomeprazolu należy rozpuścić w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego do podawania dożylnego.

##### Wlew dożylny 80 mg

W celu przygotowania roztworu do infuzji zawartość dwóch fiolek ezomeprazolu po 40 mg należy rozpuścić w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego do podawania dożylnego.

Przygotowany roztwór do infuzji jest przejrzysty, bezbarwny lub bardzo jasnożółty.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Adamed Pharma S.A.  
Pieńków, ul. M. Adamkiewicza 6A  
05-152 Czosnów

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

25521

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 sierpnia 2019

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

02.2023