

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Texibax, 20 mg, tabletki dojelitowe  
Texibax, 40 mg, tabletki dojelitowe

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera: 20 mg ezomeprazolu (w postaci ezomeprazolu magnezowego amorficznego).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:  
każda tabletkę zawiera również nie więcej niż 27,45 mg sacharozy.

Każda tabletkę zawiera: 40 mg ezomeprazolu (w postaci ezomeprazolu magnezowego amorficznego).  
Substancja pomocnicza o znanym działaniu:  
każda tabletkę zawiera również nie więcej niż 54,90 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

#### Tabletkę dojelitowa

20 mg: Jasno ceglano-czerwone do brązowego, owalne, obustronnie wypukłe, powlekane tabletkę z wytłoczonym napisem 'E5' na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

40 mg: Jasno ceglano-czerwone do brązowego, owalne, obustronnie wypukłe, powlekane tabletkę z wytłoczonym napisem 'E6' na jednej stronie i gładkie na drugiej stronie.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Texibax jest wskazany do stosowania u dorosłych:

#### **w chorobie refluksowej przełyku (ang. *Gastro-esophageal Reflux Disease*, GERD)**

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe leczenie pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

#### **w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym w eradykacji zakażeń *Helicobacter pylori* oraz:**

- leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter pylori*
- zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori*

#### **u pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe stosowanie leków z grupy NLPZ (niesteroidowych leków przeciwzapalnych)**

- leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem lekami z grupy NLPZ.
- zapobieganie owrzodzeniu żołądka i dwunastnicy związanemu z leczeniem lekami z grupy NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka.

**w kontynuacji leczenia po podaniu dożylnym, rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych.**

**w leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona**

Texibax jest wskazany do stosowania u młodzieży w wieku 12 lat i starszej w:

**Chorobie refluksowej przełyku (GERD)**

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku,
- długotrwałe leczenie pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom,
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

**W połączeniu z antybiotykami w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter pylori*.**

#### **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

##### Dawkowanie

##### Dorośli

##### **Choroba refluksowa przełyku (GERD)**

- 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, zaleca się kontynuację leczenia przez kolejne 4 tygodnie.
- długotrwałe leczenie pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom  
20 mg raz na dobę
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)  
20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Pacjentów, u których objawy nie ustępują po 4 tygodniach leczenia należy poddać dalszym badaniom. Po ustąpieniu objawów, w celu uzyskania dalszej kontroli objawów można stosować 20 mg raz na dobę. W razie potrzeby można doraźnie stosować dawkę 20 mg raz na dobę. U pacjentów otrzymujących leki z grupy NLPZ, z ryzykiem choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się doraźnego stosowania w celu dalszego kontrolowania objawów.

**W połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym w eradykacji zakażeń *Helicobacter pylori* oraz:**

- leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori*  
20 mg produktu leczniczego Texibax w połączeniu z 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny - wszystkie wymienione tu leki dwa razy na dobę przez 7 dni.

**Pacjenci, u których konieczne jest długotrwałe stosowanie leków z grupy NLPZ**

- leczenie wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ:  
zazwyczaj dawka wynosi 20 mg raz na dobę. Czas leczenia wynosi 4-8 tygodni.

- zapobieganie owrzodzeniu żołądka i dwunastnicy związanemu ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka:

20 mg raz na dobę.

**Kontynuacja leczenia po podaniu dożylnym, rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych**

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po podaniu dożylnym, rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych.

**Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona**

Zalecana dawka początkowa to jedna tabletkę 40 mg produktu leczniczego Texibax dwa razy na dobę. Następnie dawkę należy dostosować indywidualnie i kontynuować leczenie do czasu ustąpienia objawów klinicznych. Z dostępnych danych z badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów dawki od 80 mg do 160 mg ezomeprazolu na dobę są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki powyżej 80 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

Specjalne grupy pacjentów

*Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniem czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Ze względu na ograniczone doświadczenie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u tych pacjentów w trakcie leczenia należy zachować ostrożność. (Patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 20 mg produktu leczniczego Texibax. (Patrz punkt 5.2).

*Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności dostosowania dawki.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku 12 lat i starsza

*Choroba refluksowa przełyku (GERD):*

- 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 leczenie pacjentów z zaleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom:

20 mg raz na dobę.

- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD):

20 mg raz na dobę u pacjentów, u których wykluczono zapalenie błony śluzowej przełyku. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach, pacjent powinien być poddany dalszym badaniom. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg raz na dobę.

*Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem Helicobacter pylori*

Przy wyborze odpowiedniego leczenia skojarzonego, należy uwzględnić oficjalne narodowe, regionalne i lokalne wytyczne dotyczące oporności bakterii, czasu trwania leczenia (zazwyczaj 7 dni, lecz czasem wydłuża się do 14 dni) oraz stosowania leków przeciwbakteryjnych. Leczenie powinno być nadzorowane przez specjalistę.

Zaleca się następujące dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie
30-40 kg	Skojarzenie z dwoma antybiotykami: Texibax, 20 mg, amoksycylina 750 mg i klarytromycyna 7,5 mg/kg masy ciała są podawane razem dwa razy na dobę przez jeden tydzień.
>40 kg	Skojarzenie z dwoma antybiotykami: Texibax, 20 mg, amoksycylina 1 g i klarytromycyna 500 mg są podawane razem dwa razy na dobę przez jeden tydzień.

#### Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produktu Texibax nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Zastosowanie ezomeprazolu w innej postaci farmaceutycznej może być bardziej odpowiednie w tej grupie wiekowej.

#### Sposób podawania

Tabletki należy połykać w całości popijając płynem. Tabletek nie należy żuć ani kruszyć. U pacjentów mających trudności z połykaniem, tabletki można również rozpuścić w wodzie niegazowanej (pół szklanki). Nie należy stosować żadnych innych płynów, ponieważ otoczka zabezpieczająca przed działaniem soku żołądkowego może się rozpuścić. Należy mieszać do czasu, aż tabletki rozpuszczą się i wypić płyn z peletkami natychmiast lub w ciągu 30 minut. Następnie należy przepłukać szklankę napełniając ją wodą do połowy i wypić płyn. Peletek nie należy żuć ani kruszyć.

Jeżeli pacjent nie może samodzielnie połykać, tabletki można rozpuścić w wodzie niegazowanej i podać przez zgłębnik żołądkowy. Ważne jest, aby przed podaniem upewnić się, że wybrana strzykawka i zgłębnik są właściwe.

Instrukcja przygotowania i podania produktu leczniczego znajduje się w punkcie 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na ezomeprazol, 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 razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (np.: znaczna niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi lub smoliste stolce) oraz w razie podejrzenia lub rozpoznania choroby wrzodowej żołądka, należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, ponieważ leczenie produktem leczniczym Texibax może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

#### Leczenie długotrwałe

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

#### Leczenie doraźne

Pacjentów otrzymujących leczenie doraźne należy poinformować o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli charakter objawów ulegnie zmianie.

#### Eradykacja zakażenia *Helicobacter pylori*

Przepisując ezomeprazol do leczenia mającego na celu eradykację zakażenia *Helicobacter pylori*, należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech stosowanych leków. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem CYP3A4, dlatego też należy wziąć pod uwagę możliwe przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny stosując te trzy leki, jeżeli pacjent przyjmuje jednocześnie inne leki, zawierające substancje czynne metabolizowane przez CYP3A4, jak np. cyzapryd.

### Zakażenia układu pokarmowego

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do niewielkiego zwiększenia ryzyka zakażeń żołądkowo-jelitowych drobnoustrojami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

### Wchłanianie witaminy B<sub>12</sub>

Ezomeprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy to uwzględnić u pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami ustrojowymi lub z czynnikami ryzyka sprzyjającymi zmniejszeniu wchłaniania witaminy B<sub>12</sub> podczas długotrwałego leczenia.

### Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*, PPI), jak ezomeprazol przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów leczonych przez rok odnotowano przypadki występowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezemia (np. diuretykami), należy rozważyć oznaczenie stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowo w trakcie leczenia.

### Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamań kości biodrowej, kości 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 o 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 toczenia 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 Texibax. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

### Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ezomeprazolu nie należy podawać jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeśli podanie jednoczesne atazanawiru z lekiem z grupy inhibitorów pompy protonowej w ocenie lekarza jest konieczne, pacjent powinien być poddany ścisłemu nadzorowi klinicznemu, w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg podawanego ze 100 mg rytonawiru. Nie należy stosować dawki większej niż 20 mg ezomeprazolu na dobę.

Ezomeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania stosowania leku lub przed jego zakończeniem należy brać pod uwagę możliwe interakcje z lekami metabolizowanymi przez ten izoenzym. Były obserwowane interakcje między klopido-grelem i ezomeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne. Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i klopido-grelu nie jest zalecane.

Przepisując ezomeprazol do stosowania doraźnego, należy zwrócić uwagę na zmienne stężenie ezomeprazolu w osoczu i związane z tym możliwe interakcje z innymi lekami. Patrz punkt 4.5.

#### Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs)

W związku z leczeniem esomeprazolem bardzo rzadko zgłaszano występowanie ciężkich skórnych reakcji niepożądanych (ang. Serious cutaneous adverse reactions, SCARs), takich jak rumień wielopostaciowy (ang. erythema multiforme, EM) zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) i reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu.

Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ciężkich reakcji skórnych takich jak EM, SJS, TEN lub DRESS i niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, gdy zaobserwują jakiegokolwiek objawy podmiotowe i przedmiotowe.

Esomeprazol należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych i w razie konieczności, należy zapewnić dodatkową opiekę medyczną/ściśle obserwację.

Jeśli u pacjenta wystąpiła reakcja, taka jak EM, SJS, TEN lub DRESS nie należy ponownie podawać produktu leczniczego.

#### Wpływ na wyniki testów laboratoryjnych

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

#### Sacharoza

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.

#### Sód

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

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

#### **Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych**

##### Inhibitory proteazy

Zaobserwowano interakcje omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteazy. Znaczenie kliniczne i mechanizmy tych oddziaływań nie zawsze są znane. Podwyższone pH w układzie trawiennym podczas przyjmowania omeprazolu może zmieniać wchłanianie inhibitorów proteazy. Inne możliwe mechanizmy interakcji polegają na hamowaniu CYP 2C19. Podczas jednoczesnego podawania atazanawiru i nelfinawiru z omeprazolem zaobserwowano zmniejszone stężenia atazanawiru i nelfinawiru w surowicy krwi i dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania. U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) oraz 300 mg atazanawiru / 100 mg rytonawiru powodowało znaczące zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  o około 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie wyrównywało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg na dobę) oraz 400 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru powodowało zmniejszenie o około 30% ekspozycji atazanawiru w porównaniu z 300 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru każdego dnia bez omeprazolu 20 mg na dobę. Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg na dobę)

zmniejsza średnie AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  nelfinawiru o 36-39% oraz średnie AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  przez farmakologicznie aktywny metabolit M8 zredukowany o 75-92%. Ze względu na podobieństwo właściwości farmakologicznych i farmakokinetycznych omeprazolu i ezomeprazolu, jednoczesne podanie ezomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4) oraz jednoczesne podanie ezomeprazolu i nelfinawiru jest niewskazane (patrz punkt 4.3).

Zaobserwowano podwyższenie stężeń w surowicy krwi (80-100%) podczas jednoczesnego podania sakwinawiru (z rytonawirem) razem z omeprazolem (40 mg na dobę). Podawanie omeprazolu 20 mg każdego dnia nie miało wpływu na ekspozycję darunawiru (podawanego z rytonawirem) oraz amprenawiru (podanego z rytonawirem). Podawanie omeprazolu 20 mg każdego dnia nie miało wpływu na ekspozycję amprenawiru (podawanego z rytonawirem lub bez niego). Podawanie omeprazolu 40 mg każdego dnia nie miało wpływu na ekspozycję lopinawiru (podanego 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

Zgłaszano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z ezomeprazolem. Zaleca się dokładną kontrolę stężeń takrolimusu a także czynności nerek (klirensu kreatyniny), a dawkowanie takrolimusu powinno być dostosowywane zależnie od potrzeb.

#### *Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH*

Zmniejszona kwasność soku żołądkowego występująca w trakcie leczenia ezomeprazolem i innymi lekami z grupy PPI może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie produktów leczniczych, których wchłanianie jest zależne od pH soku żołądkowego. Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających kwasność soku żołądkowego, w trakcie leczenia ezomeprazolem może zmniejszać się wchłanianie leków, takich jak ketokonazol, itrakonazol i erlotynib, ale zwiększa się wchłanianie digoksyny. U osób zdrowych jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o około 10% (aż do 30% u dwóch na dziesięciu pacjentów). Rzadko opisywano toksyczność digoksyny. Jednakże, należy zachować ostrożność, podając duże dawki ezomeprazolu pacjentom w podeszłym wieku. Należy starannie kontrolować stężenie terapeutyczne digoksyny.

#### Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność CYP2C19 – głównego enzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm. Z tego względu podawanie ezomeprazolu w połączeniu z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu i konieczne może być zmniejszenie dawek tych leków. Należy to wziąć pod uwagę zwłaszcza przepisując ezomeprazol do stosowania doraźnego.

#### Diazepam

Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powodowało zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu – substratu CYP2C19.

#### Fenytoina

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

#### Worykonazol

Omeprazol (40 mg raz na dobę) zwiększał  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu (substratu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

#### Cilostazol

Omeprazol oraz ezomeprazol są inhibitorami CYP2C19. Omeprazol, podawany w dawkach 40 mg zdrowym osobom w badaniu krzyżowym, zwiększał  $C_{max}$  i AUC cilostazolu o odpowiednio 18% i 26%, a jeden z jego aktywnych metabolitów o odpowiednio 29% i 69%.

#### Cyzapryd

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie 40 mg ezomeprazolu powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania ezomeprazolu w fazie eliminacji ( $t_{1/2}$ ) o 31%, ale nie obserwowano istotnego zwiększenia maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Stosowanie samego cyzaprydu powodowało niewielkie wydłużenie odstępu QT, jednoczesne zastosowanie cyzaprydu w skojarzeniu z ezomeprazolem nie powodowało dodatkowego wydłużenia odstępu QT (patrz także punkt 4.4).

#### Warfaryna

W badaniu klinicznym podczas jednoczesnego stosowania 40 mg ezomeprazolu u pacjentów leczonych warfaryną, wartości czasu krzepnięcia mieściły się w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w trakcie leczenia skojarzonego zaobserwowano kilka pojedynczych przypadków istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR. Zaleca się kontrolę w trakcie rozpoczynania i kończenia podawania ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny.

#### Klopidogrel

Wyniki badań przeprowadzone z udziałem zdrowych osób wykazały farmakokinetyczną (PK)/farmakodynamiczną (PD) interakcję pomiędzy klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg/dobowa dawka podtrzymująca 75 mg) a ezomeprazolem (40 mg na dobę doustnie), powodującą zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu, średnio o 40% oraz prowadzącą do zmniejszenia maksymalnego hamowania wywołanej ADP agregacji płytek, średnio o 14%.

W badaniu klinicznym przeprowadzonym z udziałem zdrowych osób stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu niemal o 40%, podczas skojarzonego podawania stałych dawek ezomeprazolu 20 mg i 81 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA) 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.

Zarówno z badań obserwacyjnych oraz badań klinicznych otrzymano niespójne dane dotyczące następstw klinicznych interakcji PK/PD ezomeprazolu w zakresie poważnych incydentów krążeniowych. Ze względów bezpieczeństwa nie należy stosować ezomeprazolu i klopidogrelu jednocześnie.

#### *Badane produkty lecznicze bez klinicznie istotnych interakcji*

#### Amoksycylina i chinidyna

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

#### Naproksen i rofekoksyb

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

#### Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne ezomeprazolu



#### Inhibitory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Ezomeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z klarytromycyną (500 mg dwa razy na dobę), inhibitorem CYP3A4, powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji (AUC) na ezomeprazol. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z lekami hamującymi jednocześnie CYP2C19 i CYP3A4, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Jednoczesne stosowanie worykonazolu, inhibitora CYP2C19 i CYP3A4, zwiększało AUC<sub>τ</sub> omeprazolu o 280%. Nie ma konieczności rutynowego dostosowania dawki ezomeprazolu w żadnej z opisanych sytuacji. Jednak należy rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby, u których wskazane jest długotrwałe leczenie.

#### Induktory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Leki o znanym wpływie indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4 lub obu tych układów enzymatycznych (takie jak ryfampicyna oraz ziele dziurawca) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie tempa 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 leczniczego Texibax u kobiet w okresie ciąży są niewystarczające. Dane dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu u większej grupy kobiet ciężarnych uzyskane z badań epidemiologicznych wykazują, że nie wywołuje ona szkodliwego wpływu na rozwój płodu, ani nie uszkadza płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego, szkodliwego wpływu mieszaniny racemicznej na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność przepisując produkt leczniczy kobietom w ciąży.

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że ezomeprazol wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

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

#### Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania ezomeprazolu do mleka kobiet karmiących piersią. Brak wystarczających danych dotyczących wpływu ezomeprazolu na noworodki/niemowlęta. Nie należy podawać produktu leczniczego Texibax kobietom karmiącym piersią.

#### Płodność

Badania na zwierzętach, którym podawano doustnie mieszaninę racemiczną omeprazolu nie wskazują na wpływ produktu na płodność.

### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ezomeprazol ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie urządzeń mechanicznych. Zgłaszano wystąpienie działań niepożądanych (patrz punkt 4.8), takich jak zawroty głowy (niezbyt często) oraz zaburzenia widzenia (rzadko). W przypadku ich wystąpienia pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać urządzeń mechanicznych.

### **4.8 Działania niepożądane**

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych w badaniach klinicznych (także po wprowadzeniu leku do obrotu) działań niepożądanych należą ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności. Ponadto, profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych produktów leczniczych, wskazań terapeutycznych, grup wiekowych i populacji pacjentów. Nie zanotowano zależnych od dawki działań niepożądanych.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie badań klinicznych ezomeprazolu oraz podczas jego stosowania po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu obserwowano lub podejrzewano wystąpienie wymienionych poniżej działań niepożądanych. Żadne z nich nie wykazywało zależności od dawki. Działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstości występowania</b>	<b>Działanie niepożądane</b>
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Obrzęk obwodowy
	Rzadko	Hiponatremia
	Częstość nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4), ciężka hipomagnezemia może być powiązana z hipokalcemią. 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	Rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia układu	Rzadko	Skurcz oskrzeli

oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
	Niezbyt często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
	Częstość nieznana	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększona aktywność 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	Łysienie, nadwrażliwość na światło
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. <i>Toxic Epidermal Necrolysis</i> , TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. <i>drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS)
	Częstość nieznana	Podostra postać skórna tocznia 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	Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek; u niektórych pacjentów

		jednocześnie zgłaszano niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podawania	Rzadko	Złe samopoczucie, nasilone pocenie się

#### 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

Dotychczasowe dane dotyczące zamierzonego przedawkowania są bardzo ograniczone. Po dawce 280 mg obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały żadnych objawów.

Nie jest znana specyficzna odtrutka. 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 stosowane w chorobach związanych z nadmiernym wydzielaniem kwasu, chorobie wrzodowej i refluksie żołądkowo-przełykowym, inhibitor pompy protonowej, kod ATC: A02B C05

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specyficzny ukierunkowany mechanizm działania. Ezomeprazol jest specyficznym inhibitorem pompy kwasowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Właściwości farmakodynamiczne izomerów R i S omeprazolu są podobne.

#### Mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą o dużym stężeniu, przekształcaną do postaci czynnej w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie hamuje aktywność enzymu pompy protonowej – H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATP-azy oraz hamuje zarówno podstawowe jak i stymulowane wydzielanie kwasu.

Działanie farmakodynamiczne Po doustnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg działanie występuje w ciągu jednej godziny. Wielokrotne podawanie ezomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę przez 5 dni zmniejsza maksymalne wydzielanie kwasu po stymulacji pentagastryną o 90%. Pomiar wykonano 6-7 godzin po podaniu leku w piątym dniu leczenia.

U pacjentów z objawami GERD, po pięciu dniach doustnego podawania ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg wartość pH w żołądku utrzymywała się powyżej pH 4, odpowiednio przez 13 godzin i 17 godzin (w ciągu 24 godzin). Odsetek pacjentów, u których wartość pH w żołądku była większa od 4 przez co najmniej 8, 12 lub 16 godzin, wynosił odpowiednio u pacjentów leczonych ezomeprazolem w dawce 20 mg: 76%, 54% i 24%. Odpowiednio u pacjentów leczonych ezomeprazolem w dawce 40 mg: 97%, 92% i 56%.

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

Wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku następuje u około 78% pacjentów leczonych 40 mg ezomeprazolu przez cztery tygodnie i u 93% pacjentów przez osiem tygodni.

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

W niepowikłanej chorobie wrzodowej dwunastnicy po tygodniowym leczeniu w celu eradykacji zakażenia *H. pylori*, nie ma konieczności stosowania monoterapii lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku, w celu uzyskania zagojenia wrzodu oraz ustąpienia objawów klinicznych.

W randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem wrzodowym sklasyfikowanym jako stopień Ia, Ib, IIa lub IIb w skali Forresta (odpowiednio 9%, 43%, 38% oraz 10%) zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej ezomeprazol w postaci roztworu do infuzji (n = 375) lub do grupy otrzymującej placebo (n = 389). Po hemostazie endoskopowej pacjenci otrzymywali albo 80 mg ezomeprazolu w infuzji dożylniej przez 30 minut, po czym następowała infuzja ciągła z szybkością 8 mg na godzinę, albo placebo przez 72 godziny. Po wstępnym okresie 72 godzin wszyscy pacjenci otrzymywali w układzie otwartym doustnie 40 mg ezomeprazolu przez 27 dni w celu zmniejszenia wydzielania kwasu. W ciągu 3 dni ponowne krwawienie wystąpiło u 5,9% pacjentów z grupy leczonej ezomeprazolem w porównaniu do 10,3% pacjentów w grupie placebo. W ciągu 30 dni po terapii występowanie ponownego krwawienia w grupie leczonej ezomeprazolem wyniosło 7,7% w porównaniu do 13,6% w grupie placebo.

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.

Zarówno u dzieci, jaki i u dorosłych, podczas długotrwałego stosowania ezomeprazolu, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Uważa się, że te dane nie mają znaczenia klinicznego.

Podczas długotrwałego leczenia preparatami 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 z jakiegokolwiek przyczyny, w tym na skutek stosowania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczbę drobnoustrojów w żołądku zazwyczaj obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do

niewielkiego zwiększenia ryzyka występowania zakażeń żołądkowo-jelitowych drobnoustrojami, takimi jak *Salmonella* i *Campylobacter* oraz prawdopodobnie również *Clostridium difficile* u pacjentów hospitalizowanych.

#### Skuteczność kliniczna

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

W dwóch badaniach klinicznych z zastosowaniem placebo, ezomeprazol był skuteczniejszy w zapobieganiu wrzodom żołądka i dwunastnicy u pacjentów (w wieku > 60 lat i (lub) z chorobą wrzodową w wywiadzie) przyjmujących leki z grupy NLPZ, w tym NLPZ działające selektywnie na COX-2.

#### Dzieci i młodzież

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży (w wieku <1 roku do 17 lat) z GERD leczonych lekami z grupy PPI przez długi okres czasu, u 61% dzieci wystąpiła niewielkiego stopnia hiperplazja komórek ECL o nieznanym znaczeniu klinicznym i bez rozwoju zanikowego zaplenia błony śluzowej żołądka lub rakowiaka.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Ezomeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu, dlatego jest podawany w postaci peletek odpornych na jego działanie. Konwersja do izomeru R *in vivo* nie ma znaczenia klinicznego. Ezomeprazol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1-2 godzinach od jego podania. Całkowita biodostępność po jednorazowym podaniu 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 P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci CYP2C19, odpowiedzialnego za przemianę ezomeprazolu do hydroksylowanych i demetylowanych metabolitów ezomeprazolu. Pozostała część leku jest metabolizowana przez inny, specyficzny izoenzym - CYP3A4, odpowiedzialny za powstawanie sulfonowej pochodnej ezomeprazolu, będącej głównym metabolitem w osoczu.

#### Eliminacja

Poniższe parametry dotyczą głównie farmakokinetyki leku u pacjentów z prawidłową aktywnością enzymu CYP2C19, tzw. szybko metabolizujących.

Całkowity klirens wynosi około 17 l/godz. po jednorazowym podaniu i około 9 l/godz. po wielokrotnym podaniu. Okres półtrwania w fazie eliminacji w osoczu, po wielokrotnym podaniu raz na dobę wynosi około 1,3 godziny. Ezomeprazol podawany raz na dobę był całkowicie wydalany 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 macierzystego.

#### Liniowość/nieliniowość

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

#### Szczególne grupy pacjentów

##### Grupa pacjentów wolno metabolizujących

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

##### Płeć

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

##### Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby o nasileniu łagodnym do umiarkowanego, metabolizm ezomeprazolu może być spowolniony. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, szybkość metabolizmu zmniejsza się, czego skutkiem jest dwukrotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu.

W związku z tym maksymalna dawka u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie powinna być większa niż 20 mg na dobę. Podczas podawania raz na dobę nie obserwowano kumulacji ezomeprazolu i jego głównych metabolitów.

##### Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań oceniających stosowanie ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ nerki są odpowiedzialne za wydalanie metabolitów ezomeprazolu, ale nie za wydalanie związku macierzystego, nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

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

##### Dzieci i młodzież

###### Młodzież w wieku 12-18 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 nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla ludzi na podstawie konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego i toksycznego wpływu na reprodukcję i rozwój. Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po ekspozycji na poziomie zbliżonym do poziomu ekspozycji klinicznej i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej były następujące.

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 hipergastrynią wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku i było obserwowane po długotrwałym leczeniu innymi lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

#### *Rdzeń tabletki*

Sacharoza, ziarenka (sacharoza, skrobia kukurydziana)

Hydroksypropyloceluloza

Krospowidon (Typ B)

Powidon (K30)

Makrogol 400

Talk

Hypromelozy ftalan (HP-55S)

Hypromelozy ftalan (HP-50)

Dietylu ftalan

Makrogol 6000

Celuloza mikrokrystaliczna PH 101

Celuloza mikrokrystaliczna PH 112

Krospowidon (Typ A)

Sodu stearylofumaran

#### *Otoczka*

Opadry 03B86651 Brown o składzie:

HPMC 2910/Hypromeloza 6cP

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol / PEG 400

Talk

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Makrogol 4000

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy

### 6.3 Okres ważności

Blistry OPA/Aluminium/PE/środek pochłaniający wilgoć/HDPE/Aluminium:



3 lata

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

3 lata

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

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu (blistrze) w celu ochrony przed wilgocią.

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

Blistry OPA/Aluminium/PE/środek pochłaniający wilgoć/HDPE/Aluminium: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98 i 100 tabletek.

Blistry OPA/Aluminium/PVC/Aluminium: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 i 100 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 żołądkowy

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

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

Ranbaxy (Poland) Sp. z o.o.  
ul. Idzikowskiego 16  
00-710 Warszawa

#### **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 18982

Pozwolenie nr 18983

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 30.11.2011 r.

Data przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31.07.2015 r.

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

24.11.2023 r.