

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Emanera, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Emanera, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Emanera, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 20 mg ezomeprazolu (*Esomeprazolium*), w postaci dwuwodnej soli magnezowej.

Emanera, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 40 mg ezomeprazolu (*Esomeprazolium*), w postaci dwuwodnej soli magnezowej.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

	20 mg, kapsułki dojelitowe twarde	40 mg, kapsułki dojelitowe twarde
sacharoza	28,464-32,556 mg	56,928 -65,111 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

20 mg: kapsułka w kolorze jasnoróżowym. Kapsułka zawiera peletki koloru białego do prawie białego.

40 mg: kapsułka w kolorze różowawym. Kapsułka zawiera peletki koloru białego do prawie białego.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Emanera wskazany jest do stosowania u dorosłych:

#### **Choroba refluksowa przełyku (ang. Gastroesophageal Reflux Disease, GERD):**

- Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku;
- Długotrwałe leczenie pacjentów z zaleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom;
- Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

#### **Eradykacja *Helicobacter pylori* w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym:**

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

#### **Leczenie pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ):**

- Leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ;

- Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka.

### **Przedłużone leczenie po podaniu dożylnym ezomeprazolu rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych**

#### **Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona**

Produkt leczniczy Emanera wskazany jest do stosowania u młodzieży w wieku 12 lat i starszej:

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

- Leczenie erozyjnego, refluksowego zapalenia przełyku;
- Długotrwałe leczenie pacjentów z zaleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom;
- Objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku (GERD)

#### **W skojarzeniu z antybiotykami leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez *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, 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):*  
U pacjentów, u których wykluczono zapalenie błony śluzowej przełyku stosuje się 20 mg raz na dobę. 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. Dawka 20 mg raz na dobę może być stosowana doraźnie, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych NLPZ, u których występuje ryzyko wrzodów żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się podawania doraźnego w przypadku nawrotu dolegliwości.

##### **Eradykacja *Helicobacter pylori* w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym:**

- *Leczenie wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem *Helicobacter pylori*:*
- *Zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego, u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori*:*  
Emanera, 20 mg, amoksycylina 1 g, klarytromycyna 500 mg. Wymienione leki należy przyjmować dwa razy na dobę przez 7 dni.

##### **U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia NLPZ:**

- *Leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ:*  
Zazwyczaj stosowana dawka to 20 mg raz na dobę przez 4 do 8 tygodni.
- *Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka:*  
20 mg raz na dobę.

**Przedłużone leczenie po podaniu dożylnym ezomeprazolu rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych:**

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

**W leczeniu zespołu Zollingera-Ellisona:**

Zalecana dawka początkowa to 40 mg produktu Emanera dwa razy na dobę. Następnie dawka powinna być ustalona indywidualnie, a leczenie kontynuowane tak długo jak istnieją wskazania kliniczne. Z dostępnych badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów, dawki od 80 mg do 160 mg ezomeprazolu na dobę są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

*Specjalne grupy pacjentów*

*Zaburzenia czynności nerek*

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania ezomeprazolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, podczas stosowania produktu Emanera należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

*Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy przekraczać maksymalnej dawki 20 mg (patrz punkt 5.2).

*Pacjenci w podeszłym wieku*

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

*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 owrzodzenia dwunastnicy spowodowanego przez *Helicobacter pylori***

Przed wybraniem odpowiedniej terapii skojarzonej należy kierować się lokalnymi wytycznymi dotyczącymi oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale czasem do 14 dni) i zastosowania odpowiedniego leku przeciwbakteryjnego.

Leczenie powinno odbywać się pod kontrolą lekarza.

Zalecane dawkowanie:

<b>Masa ciała</b>	<b>Dawkowanie</b>
30-40 kg	Leczenie skojarzone z dwoma antybiotykami: Emanera, 20 mg, amoksycyлина 750 mg i

	klarytromycyna 7,5 mg/kg mc. podawane razem dwa razy na dobę przez 1 tydzień
>40 kg	Leczenie skojarzone z dwoma antybiotykami: Emanera, 20 mg, amoksycylina 1 g i klarytromycyna 500 mg podawane razem dwa razy na dobę przez 1 tydzień

### **Dzieci w wieku poniżej 12 lat**

Produktu Emanera nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ brak danych dotyczących stosowania ezomeprazolu w tej grupie pacjentów.

### Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą. Kapsułek nie należy żuć ani kruszyć.

W przypadku trudności z połykaniem, kapsułkę można otworzyć i wymieszać peletki w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy stosować żadnego innego płynu, ponieważ otoczka, która zabezpiecza przed działaniem soku żołądkowego może zostać uszkodzona. Tak przygotowaną mieszaninę z peletkami należy wypić natychmiast lub w ciągu 30 minut od przygotowania. Następnie ponownie napełnić szklankę wodą do połowy i wypić. Peletek nie należy żuć ani kruszyć.

Jeśli pacjent nie może samodzielnie połykać, kapsułkę można otworzyć i wymieszać peletki z wodą niegazowaną, a następnie podać przez sondę do żołądka ( $\geq 16$  rozmiaru w skali French) (patrz punkt 6.6).

Nie należy spożywać kapsułki ze środkiem pochłaniającym wilgoć znajdującej się w pojemniku.

### **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**

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

#### Długotrwałe stosowanie

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

#### Doraźne stosowanie

Pacjenci przyjmujący produkt Emanera doraźnie powinni być poinformowani o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli charakter dolegliwości ulegnie zmianie.

#### Eradykacja *Helicobacter pylori*

Przepisując ezomeprazol w celu wyeliminowania zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*, należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech stosowanych leków. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem CYP3A4, dlatego należy wziąć pod uwagę możliwe przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny, w razie, gdy potrójna terapia stosowana jest u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki metabolizowane przez CYP3A4, jak np. cyzapryd.

### Zakażenia przewodu pokarmowego

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może powodować nieznacznie zwiększone ryzyko zakażeń pokarmowych, takimi bakteriami jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

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

Ezomeprazol, tak jak wszystkie leki zmniejszające wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B<sub>12</sub> (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy to brać pod uwagę u pacjentów z niedoborem witaminy B<sub>12</sub> lub czynnikami ryzyka zmniejszonego 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 przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, 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. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

### Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania 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 na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

### Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

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

### Jednoczesne stosowanie z innymi lekami

Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną z jednoczesnym zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg stosowanego z rytonawirem w dawce 100 mg; nie należy przekraczać dawki 20 mg ezomeprazolu.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia ezomeprazolem należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwowano interakcję między klopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest pewne. Jako środek ostrożności, jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i klopidogrelu powinno być odradzane.

W przypadku przepisywania ezomeprazolu do doraźnego stosowania, 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 (ang. SCAR)

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. SCAR), takie jak rumień wielopostaciowy (ang. EM), zespół Stevensa-Johnsona (ang. SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. TEN) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS), które mogą zagrażać życiu, były zgłaszane bardzo rzadko w związku z leczeniem ezomeprazolem.

Pacjenci powinni zostać poinformowani o oznakach i objawach ciężkiej reakcji skórnej EM/SJS/TEN/DRESS i powinni niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek wskazujących oznak lub objawów.

Ezomeprazol należy odstawić natychmiast po wystąpieniu oznak i objawów ciężkich reakcji skórnych i w razie potrzeby należy zapewnić dodatkową opiekę medyczną/ściśle monitorowanie.

Nie należy podejmować ponownej próby leczenia u pacjentów z EM/SJS/TEN/DRESS.

### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Emanera 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 Emanera zawiera sacharozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

### Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

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

### Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

#### *Inhibitory proteazy*

Stwierdzono, że omeprazol wchodzi w interakcje z niektórymi inhibitorami proteaz. Znaczenie kliniczne oraz mechanizm tych interakcji pozostają częściowo nieznane. Zwiększenie pH w układzie pokarmowym podczas leczenia omeprazolem może wpływać na wchłanianie inhibitorów proteaz. Możliwe są również inne interakcje powodowane hamowaniem działania izoenzymu CYP 2C19. W przypadku stosowania atazanawiru i nelfinawiru, stwierdzono zmniejszenie ich stężenia w osoczu podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem, dlatego też ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) oraz atazanawiru (w dawce 300 mg) i rytonawiru (w dawce 100 mg) powodowało znaczące zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  mniej więcej o 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie wyrównywało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem (w dawce 400 mg) oraz rytonawirem (w dawce 100 mg) powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o ok. 30% w porównaniu z ekspozycją zaobserwowaną w przypadku atazanawiru (w dawce 300 mg) oraz rytonawiru (w dawce 100 mg) podawanego raz na dobę bez omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę). Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zmniejszało średnią ekspozycję na nelfinawir,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  o 36-39% oraz AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  dla farmakologicznie aktywnego metabolitu M8 o 75-92%. Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu oraz ezomeprazolu, jednoczesne podawanie ezomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), natomiast jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku sakwinawiru (z jednocześnie stosowanym rytonawirem), stwierdzono zwiększenie jego stężenia we krwi (80-100%) podczas jednoczesnego stosowania omeprazolu (40 mg raz na dobę). Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na darunawir (z jednocześnie stosowanym rytonawirem) oraz amrenawir (z jednocześnie stosowanym rytonawirem). Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na amrenawir (przy jednoczesnym stosowaniu z lub bez stosowania rytonawiru). Stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (z jednocześnie stosowanym rytonawirem).

#### *Metotreksat*

U niektórych pacjentów podczas jednoczesnego podawania z PPIs, obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu. Przy dużych dawkach metotreksatu należy rozważyć okresowe odstawienie ezomeprazolu.

#### *Takrolimus*

Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z takrolimusem może zwiększać stężenie takrolimusu w surowicy. Należy prowadzić uważną kontrolę stężenia takrolimusu oraz czynności nerek (klirens kreatyniny). W razie konieczności należy zmodyfikować dawkę takrolimusu.

#### *Leki, których wchłanianie zależy od pH*

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego podczas leczenia ezomeprazolem i innymi PPIs może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie leków, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego. Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego, wchłanianie z przewodu pokarmowego takich leków jak ketokonazol, itrakonazol i erlotynib może się zmniejszać, a wchłanianie digoksyny może ulec zwiększeniu. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych ochotników zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u dwóch z dziesięciu pacjentów). Rzadko zgłaszano toksyczne działanie digoksyny. Jednakże należy zachować ostrożność stosując ezomeprazol w dużych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy uważnie kontrolować terapeutyczne działanie digoksyny.

#### *Leki metabolizowane przez izoenzym CYP2C19*

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

#### *Diazepam*

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

#### *Fenytoina*

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

#### *Worykonazol*

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

#### *Cylostazol*

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

### *Cyzapryd*

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

### *Warfaryna*

W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania ezomeprazolu w dawce 40 mg na dobę u pacjentów leczonych warfaryną, wartości czasu krzepnięcia były w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak podczas stosowania klinicznego ezomeprazolu, zaobserwowano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany). W związku z tym, zaleca się kontrolowanie współczynnika INR w trakcie 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 zdrowych ochotników, 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 ostrożności jednoczesne podanie klopidogrelu oraz ezomeprazolu powinno zostać zaniechane.

### Badane leki, z którymi interakcje lekowe nie mają znaczenia klinicznego

#### *Amoksycylina i chinidyna*

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

#### *Naproksen*

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

#### *Leki hamujące aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4*

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



Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, worykonazol, zwiększał AUC<sub>t</sub> omeprazolu o 280%. Nie ma konieczności rutynowego dostosowania dawki ezomeprazolu w żadnym z tych przypadków. Jednakże, dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby oraz gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

#### *Leki indukujące CYP2C19, CYP3A4*

Zastosowanie leków indukujących CYP2C19, CYP3A4 lub oba wymienione cytochromy (takich jak ryfampicyna i ziele dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w osoczu poprzez zwiększenie jego metabolizmu.

#### *Dzieci i młodzież*

Badania interakcji lekowych przeprowadzono tylko u dorosłych.

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

### Ciąża

Dane kliniczne dotyczące zastosowania ezomeprazolu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Dane dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu u większej grupy kobiet w okresie ciąży, uzyskane z badań epidemiologicznych, świadczą o tym, że nie wywołuje on szkodliwego wpływu na rozwój płodu, ani nie uszkadza płodu.

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

Umiarkowana liczba przeprowadzanych badań dotyczących kobiet w ciąży (300-1000 uczestniczek) nie wykazuje szkodliwego wpływu na rozwój ani toksycznego działania ezomeprazolu na płód lub noworodka.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania ezomeprazolu na płodność (patrz punkt 5.3).

### Karmienie piersią

Nie wiadomo czy ezomeprazol jest wydzielany do mleka kobiet karmiących piersią. Brak wystarczających danych dotyczących wpływu ezomeprazolu na noworodki/niemowlęta. Nie należy stosować ezomeprazolu podczas karmienia piersią.

### Wpływ na płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej omeprazolu podawanej doustnie nie wykazują wpływu na płodność.

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

Ezomeprazol wykazuje niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwanie maszyn. Zgłaszano występowanie takich działań niepożądanych jak zawroty głowy (niezbyt często) i niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią u pacjenta, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności. Dodatkowo profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych postaci farmaceutycznych, wskazań, grup wiekowych i populacji pacjentów. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od dawki.

### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie badań klinicznych ezomeprazolu oraz wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od dawki.

Wymienione działania niepożądane zostały podzielone w zależności od częstości występowania:

- Bardzo często ( $\geq 1/10$ )
- Często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ )
- Niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ )
- Rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )
- Bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ )
- Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

<b>Klasyfikacja układów i narządów</b>	<b>Częstość</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	Obrzęki obwodowe
	Rzadko	Hiponatremia
	Nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia może być związana z hipokalcemią; hipomagnezemia może być również związana z hipokalemią
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsensowność
	Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból 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 oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
	Nieznana	Mikroskopowe zapalenie okrężnicy
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, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. DRESS)
	Nieznana	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	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 śródmiąższowemu zapaleniu nerek towarzyszyła niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	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

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 są ograniczone. Po dawce 280 mg obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały żadnych niepokojących objawów.

Nie jest znane specyficzne antidotum dla esomeprazolu. 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 zaburzeniach w wydzielaniu kwasu solnego, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC05.

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu. Zmniejsza wydzielanie kwasu w żołądku poprzez specyficzny ukierunkowany mechanizm działania. Ezomeprazol jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych. Właściwości farmakodynamiczne obydwu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

#### Mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych w komórkach okładzinowych żołądka. Jest tam przekształcany do czynnej postaci, która hamuje aktywność enzymu pompy protonowej - H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATP-azy. W ten sposób hamowane jest podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu w żołądku.

#### Działanie farmakodynamiczne

Po doustnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg, działanie występuje w ciągu jednej godziny. Ezomeprazol podawany w dawce 20 mg raz na dobę przez 5 dni, zmniejsza maksymalne

wydzielanie kwasu solnego, po stymulacji pentagastryną o 90%. Pomiar wykonano 6-7 godzin po podaniu leku w piątym dniu leczenia.

U pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku, po 5 dniach podawania ezomeprazolu doustnie w dawce 20 mg lub 40 mg, wartość pH w żołądku utrzymywała się powyżej 4, odpowiednio przez 13 i 17 godzin w ciągu doby. Odsetek pacjentów, u których wartość pH soku żołądkowego była większa od 4 przez co najmniej 8, 12 lub 16 godzin, wynosił odpowiednio: pacjenci leczeni ezomeprazolem w dawce 20 mg na dobę - 76%, 54% i 24%; pacjenci leczeni ezomeprazolem w dawce 40 mg na dobę - 97%, 92% i 56%.

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

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

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

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

W randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem wrzodowym sklasyfikowanym jako stopień Ia (9%), Ib (43%), IIa (38%) lub IIb (10%) w skali Forresta zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej ezomeprazol w postaci roztworu do wlewów (n = 375) lub do grupy otrzymującej placebo (n = 389). Po hemostazie endoskopowej pacjenci otrzymywali albo 80 mg ezomeprazolu we wlewie dożylnym przez 30 minut, po czym następował ciągły wlew w tempie 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 zobojętniania kwasów. 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

U dorosłych pacjentów jak i u dzieci, podczas długotrwałego stosowania ezomeprazolu, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL (ang. *enterochromaffin-like cells*), spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Zjawisko to uważa się za nieistotne klinicznie.

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

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego spowodowana różnymi czynnikami, łącznie z lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej, powoduje zwiększenie liczby bakterii w żołądku, które normalnie występują w przewodzie pokarmowym. Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może powodować nieznacznie zwiększone ryzyko zakażeń pokarmowych wywołanych

bakteriami, 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 NLPZ, w tym działające selektywnie na COX-2.

W dwóch badaniach klinicznych, ezomeprazol był skuteczniejszy niż placebo w zapobieganiu wrzodom żołądka i dwunastnicy u pacjentów [w wieku >60 lat i (lub) z chorobą wrzodową w wywiadzie] przyjmujących NLPZ, w tym 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 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 i jest podawany doustnie w postaci peletek odpornych na jego działanie. Konwersja do izomeru R *in vivo* nie ma znaczenia klinicznego. Ezomeprazol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1 do 2 godzin od jego podania. Całkowita biodostępność leku, po jednorazowym podaniu dawki 40 mg wynosi 64% i zwiększa się do 89% po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Dla dawki 20 mg ezomeprazolu wartości te wynoszą odpowiednio 50 i 68%.

Przyjmowanie pokarmu opóźnia i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu. Nie ma to jednak istotnego wpływu na działanie ezomeprazolu na kwaśność soku żołądkowego.

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

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

#### Eliminacja

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

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

Główne metabolity ezomeprazolu nie wpływają na wydzielanie kwasu 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.

#### Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka ezomeprazolu była badana przy dawkach do 40 mg dwa razy na dobę. Pole pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym

podaniu leku. Zjawisko to jest zależne od dawki i ma charakter nieliniowy. Zależność od dawki i czasu wynika ze zmniejszonego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę oraz zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem aktywności izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego sulfonowany metabolit.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby wolno metabolizujące*

Około  $2,9 \pm 1,5\%$  populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. Jest to związane z brakiem aktywności enzymu CYP2C19. U tych pacjentów metabolizm ezomeprazolu jest prawdopodobnie głównie katalizowany 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 mniej więcej o 100% większa niż u pacjentów z aktywnością enzymu CYP2C19 („szybko metabolizujących”). Najwyższe 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 powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Takiej zależności nie zaobserwowano po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby, metabolizm ezomeprazolu może być spowolniony. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, szybkość metabolizmu zmniejsza się, czego skutkiem jest 2-krotne zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu. W związku z tym maksymalna dawka u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby wynosi 20 mg na dobę.

Podczas podawania raz na dobę, nie obserwowano kumulacji ezomeprazolu lub jego głównych metabolitów.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. W mechanizmie eliminacji nerkowej wydalone są metabolity ezomeprazolu, ale nie sam ezomeprazol, dlatego nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

##### *Dane pediatryczne*

###### **Młodzież w wieku od 12 do 18 lat:**

U młodzieży w wieku od 12 do 18 lat, po wielokrotnym podaniu dawki 20 mg i 40 mg ezomeprazolu, całkowita ekspozycja (AUC) oraz czas potrzebny to osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu ( $t_{max}$ ) nie różniły się od wartości u dorosłych dla obydwu stosowanych dawek ezomeprazolu.

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

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają 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, przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną, zaobserwowano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w

żołądka. U szczurów działanie to było związane z przewlekłą, znaczną hipergastrynią, wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu w żołądka i obserwowane było u szczurów po długotrwałym leczeniu lekami hamującymi wydzielanie kwasu solnego w żołądka.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

#### Rdzeń kapsułki (peletki):

Sacharoza  
Skrobia kukurydziana  
Powidon K30  
Sodu laurylosiarczan  
Alkohol poliwinylowy  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Makrogol 3000  
Makrogol 6000  
Talk  
Magnezu węglan ciężki  
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%  
Polysorbat 80

#### Otoczka kapsułki:

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy

### **6.3 Okres ważności**

#### Blistry i pojemnik HDPE

2 lata

#### Pojemnik HDPE po pierwszym otwarciu

Produkt leczniczy należy zużyć w ciągu 6 miesięcy. Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

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

#### Blistry z folii OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### Blistry z folii OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

#### Pojemnik HDPE

Przechowywać pojemnik szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu pojemnika - patrz punkt 6.3.

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

Blister (folia OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć/Aluminium)

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 kapsułek dojelitowych, twardych w blistrach, w tekturowym pudełku

Blister (folia OPA/Aluminium/PVC/Aluminium)

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 lub 100 kapsułek dojelitowych, twardych w blistrach, w tekturowym pudełku

Pojemnik HDPE z zamknięciem z PP i środkiem pochłaniającym wilgoć

98 kapsułek dojelitowych, twardych oraz kapsułka ze środkiem pochłaniającym wilgoć w pojemniku, w tekturowym pudełku. Nie należy spożywać kapsułki ze środkiem pochłaniającym wilgoć znajdującej się w pojemniku.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

Wszelkie resztki niewykorzystanego produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć w sposób zgodny z lokalnymi przepisami.

### **Podawanie przez sondę do żołądka (≥16 rozmiaru w skali French)**

1. Otworzyć kapsułkę i włożyć peletki do odpowiedniej strzykawki. Napełnić strzykawkę około 25 ml wody i około 5 ml powietrza.  
W przypadku stosowania niektórych rodzajów sondy należy wymieszać peletki z 50 ml wody, aby uniknąć zatkania nimi sondy.
2. Niezwłocznie po dodaniu wody należy potrząsnąć strzykawką, aby peletki wymieszały się równomiernie.
3. Należy odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do góry i sprawdzić czy nie jest ona zatkana.
4. Połączyć końcówki sondy i strzykawki, trzymając strzykawkę skierowaną do góry.
5. Należy potrząsnąć strzykawką i odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu. Natychmiast podać 5 do 10 ml do sondy. Po podaniu należy odwrócić strzykawkę końcówką do góry i wstrząsnąć (należy trzymać strzykawkę końcówką do podawania do góry tak, aby uniknąć jej zatkania).
6. Należy odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu i natychmiast podać kolejne 5 do 10 ml do sondy. Należy powtarzać te czynności aż strzykawka będzie pusta.
7. Jeśli to konieczne, napełnić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza i powtórzyć czynność opisaną w punkcie 5 tak, aby usunąć osad, który mógł pozostać w strzykawce. W przypadku stosowania niektórych rodzajów sond, może być konieczne dodanie 50 ml wody.

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

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Słowenia

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

Emanera, 20 mg: pozwolenie nr 16796

Emanera, 40 mg: pozwolenie nr 16797

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 12.05.2010 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 29.04.2015 r.



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

14.12.2023