

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esolifa, 20 mg, tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna tabletka dojelitowa zawiera 20 mg ezomeprazolu (co odpowiada 21,75 mg ezomeprazolu magnezowego dwuwodnego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda tabletka dojelitowa zawiera nie więcej niż 5,65 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa.

Jasnoróżowa, obustronnie wypukła tabletka powlekana, o kształcie eliptycznym i wymiarach 6,55 mm x 13,6 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Pacjenci dorośli

Esolifa, 20 mg, tabletki dojelitowe są stosowane w:

Chorobie refluksowej przełyku (ang. Gastroesophageal Reflux Disease, GORD)

- w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- w długotrwałym leczeniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- w leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (GORD).

W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu eradykacji bakterii *Helicobacter pylori* oraz

- w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- w zapobieganiu nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*.

U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

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

W leczeniu zespołu Zollingera–Ellisona

Młodzież w wieku od 12 lat

W chorobie refluksowej przełyku (ang. Gastroesophageal Reflux Disease, GORD)

- w leczeniu nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- w długotrwałym leczeniu w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- w leczeniu objawowym choroby refluksowej przełyku (GORD).

W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu wrzodu dwunastnicy spowodowanego przez *Helicobacter pylori*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Sposób podawania

Tabletki dojelitowe należy połykać w całości i popijać płynem. Tabletek dojelitowych nie należy żuć ani kruszyć.

W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, tabletkę dojelitową można rozpuścić w połowie szklanki niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnego innego płynu, ponieważ otoczka, która zabezpiecza tabletkę dojelitową przed działaniem soku żołądkowego może zostać rozpuszczona. Roztwór należy mieszać do czasu, aż tabletki rozpuszczą się i płyn z peletkami wypić natychmiast lub w ciągu 30 minut od przygotowania. Następnie, by wypłukać pozostały lek, napełnić szklankę do połowy wodą, zamieszać i wypić. Nie wolno żuć ani kruszyć peletek.

Jeśli pacjent nie może połykać, tabletki dojelitowe można rozpuścić w wodzie niegazowanej i podać przez zgłębnik do żołądka. Ważny jest właściwy wybór strzykawki i zgłębnika. Instrukcja przygotowania i podania leku – patrz punkt 6.6.

Dawkowanie

Dorośli i młodzież w wieku od 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (GORD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku:
40 mg ezomeprazolu raz na dobę przez 4 tygodnie.
Dodatkowe 4 tygodnie leczenia zalecane są u pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku lub u których objawy utrzymują się.
- długotrwałe leczenie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku:
20 mg ezomeprazolu raz na dobę.
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GORD):
20 mg ezomeprazolu raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach leczenia, pacjent powinien być poddany dalszym badaniom. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg ezomeprazolu raz na dobę. U pacjentów dorosłych dawka 20 mg ezomeprazolu 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.

Pacjenci dorośli

W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu eradykacji bakterii *Helicobacter pylori*, a także:

- w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori*.
oraz

- w zapobieganiu nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*
20 mg ezomeprazolu z 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny; każdy z tych leków należy przyjmować dwa razy na dobę przez 7 dni.

U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia NLPZ

Leczenie wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem NLPZ: zazwyczaj stosowana dawka to 20 mg ezomeprazolu raz na dobę. Czas leczenia wynosi 4-8 tygodni.

Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka: 20 mg ezomeprazolu raz na dobę.

Leczenie zespołu Zollingera - Ellisona

Zalecana dawka początkowa to 40 mg ezomeprazolu dwa razy na dobę. Następnie dawkowanie należy ustalić indywidualnie i kontynuować leczenie tak długo, jak istnieją wskazania kliniczne. Z 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 podzielić i podawać dwa razy na dobę.

Młodzież w wieku od 12 lat

Leczenie wrzodu dwunastnicy spowodowanego przez *Helicobacter pylori*

Podczas wyboru właściwego leczenia skojarzonego należy uwzględnić oficjalne krajowe, regionalne i lokalne wytyczne dotyczące oporności bakterii, czasu trwania leczenia (zazwyczaj 7 dni, niekiedy do 14 dni) i właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Leczenie powinno być nadzorowane przez specjalistę.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

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

Dzieci i młodzież

Produktu Esolifa nie należy stosować u dzieci młodszych niż 12 lat. Mogą być dostępne bardziej odpowiednie postaci farmaceutyczne ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewielkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki leku. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dobową dawką wynosi 20 mg ezomeprazolu i nie należy jej przekraczać (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na ezomeprazol, pochodne benzoimidazolu lub którąkolwiek substancję pomocniczą leku.

Ezomeprazolu nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (takich jak: znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi lub smoliste stolce) i jeśli podejrzewa się lub występuje owrzodzenie żołądka, należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, ponieważ leczenie ezomeprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

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

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

Przepisując ezomeprazol w celu wyeliminowania zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*, należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech stosowanych leków. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4 i dlatego należy wziąć pod uwagę możliwe przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny podczas stosowania potrójnej terapii u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, jak np. cyzapryd.

Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń pokarmowych wywołanych przez bakterie *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się jednoczesnego stosowania ezomeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, zaleca się dokładną obserwację medyczną w połączeniu ze zwiększaniem dawki atazanawiru do 400 mg przy 100 mg rytanawiru; nie należy przekraczać dawki 20 mg ezomeprazolu na dobę.

Ezomeprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy) z powodu niedokwaśności lub bezkwaśności. Należy uwzględnić to u pacjentów z małymi zasobami witaminy lub czynnikami ryzyka zmniejszonej absorpcji witaminy B12 w leczeniu długoterminowym.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Na początku oraz po zakończeniu leczenia ezomeprazolem należy uwzględnić możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Stwierdzono interakcje pomiędzy kłopidogrelem a ezomeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest określone. Ze względów bezpieczeństwa należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i kłopidogrelu.

Ciężką hipomagnezemię zgłaszano u pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPIs), np. ezomeprazolem, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemu, np. zmęczenie, tężyżka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, które mogą rozpocząć się podstępnie i mogą zostać przeoczone. U większości pacjentów z objawami niedoboru magnezu hipomagnezemia poddaje się leczeniu substytucyjnym magnezem i wycofuje się po odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których planowane jest długoterminowe leczenie, którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej z digoksyną lub lekami mogącymi powodować hipomagnezemię (np. diuretykami), lekarz

prowadzący powinien rozważyć pomiar stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej i okresowo w czasie leczenia.

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w wysokich dawkach i przez długi czas (>1 rok) mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamania kości biodrowej, nadgarstka lub kręgosłupa, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub przy współistnieniu innych czynników ryzyka. Badania obserwacyjne sugerują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać całkowite ryzyko złamań o 10-40%. Częściowo za to ryzyko mogą odpowiadać inne czynniki ryzyka. Pacjenci narażeni na ryzyko osteoporozy powinni otrzymywać odpowiednią opiekę, zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi, a także powinni przyjmować odpowiednią ilość witaminy D i wapnia.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Podwyższone stężenie CgA może fałszować wyniki badań dotyczących guzów neuroendokrynych. Aby uniknąć takich zakłóceń, leczenie ezomeprazolem należy czasowo przerwać na co najmniej pięć dni przed pomiarem CgA.

Ten 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 tego produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania nad interakcjami przeprowadzono tylko u pacjentów dorosłych.

Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Podczas leczenia ezomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej, zmniejsza się kwasność soku żołądkowego, co może wpływać na zwiększenie lub zmniejszenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od kwasności soku żołądkowego. Podczas leczenia ezomeprazolem, podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku lub leków zobojętniających może zmniejszać się wchłanianie ketokonazolu, itraconazolu i elotynibu, a wchłanianie diogksyny może się zwiększać. Jednoczesne leczenie omeprazolem (20 mg na dobę) oraz digoksyną u zdrowych pacjentów, zwiększyło biodostępność digoksyny o 10 % (do 30% u 2 pacjentów na 10). Zatrucie digoksyną zgłaszano rzadko. Jednakże, gdy podaje się ezomeprazol w dużych dawkach pacjentom w podeszłym wieku należy zachować ostrożność. W takim przypadku należy dokładniej kontrolować stężenie terapeutyczne digoksyny.

Stwierdzono, że omeprazol reaguje z niektórymi inhibitorami proteaz. Kliniczne znaczenie i mechanizm, poza zgłoszonymi przypadkami takich interakcji, nie są jeszcze znane. Zwiększenie pH soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może wpływać na wchłanianie inhibitorów proteaz. Inne interakcje powodowane hamowaniem działania izoenzymu CYP 2C19 są również możliwe. W przypadku stosowania atazanawiru i nelfinawiru, stwierdzono zmniejszenie ich stężenia w osoczu podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem i dlatego też ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) z atazanawirem w dawce 300 mg i (lub) rytonawirem w dawce 100 mg, zdrowym ochotnikom powodowało znaczne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (ok. 75% zmniejszenie AUC, C_{max} i C_{min}). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensuje wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) z atazanawirem w dawce 400 mg i (lub) rytonawirem w dawce 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało spadek ekspozycji na atazanawir o ok. 30% w porównaniu z ekspozycją zaobserwowaną w przypadku atazanawiru w dawce 300 mg i (lub) rytonawiru w dawce 100 mg raz na dobę bez omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) zmniejsza 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%. W przypadku sakwinawiru (podawanego z rytonawirem) stwierdzono wzrost jego stężenia we krwi (80-100%) podczas jednoczesnego stosowania omeprazolu (40 mg raz na dobę). Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg nie miało wpływu na ekspozycję na darunawir (przyjmowany

jednocześnie z rytonawirem) oraz amprenawir (przyjmowany jednocześnie z rytonawirem). Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na amprenawir (przy jednoczesnym stosowaniu lub bez stosowania rytonawiru). Stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (z rytonawirem). Ze względu na podobne skutki farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu oraz ezomeprazolu, jednoczesne podawanie ezomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane a jednoczesne stosowanie nelfinawiru z ezomeprazolem jest przeciwwskazane.

Leki metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność CYP2C19 głównego izoenzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm. Podawanie ezomeprazolu równocześnie z lekami metabolizowanymi przez ten izoenzym, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, kломipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Konieczne może być w związku z tym zmniejszenie dawek tych leków. Należy to rozpatrzyć szczególnie w przypadku pacjentów stosujących ezomeprazol doraźnie. Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powoduje zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu, substratu dla izoenzymu CYP2C19. Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg pacjentom z padaczką leczonym fenytoiną, powoduje zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. Zaleca się oznaczanie stężenia fenytoiny w osoczu zarówno na początku, jak i po zakończeniu leczenia ezomeprazolem. Stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zwiększało C_{max} oraz AUC_{τ} worykonazolu (substratu dla CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

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 (znormalizowany czas protrombinowy). Zaleca się kontrolowanie współczynnika INR w trakcie rozpoczynania i kończenia podawania ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny.

Omeprazol podobnie jak ezomeprazol działa jako inhibitor CYP2C19. Omeprazol podawany zdrowym ochotnikom w badaniu klinicznym w układzie krzyżowym w dawce 40 mg, zwiększało C_{max} i AUC dla cylostazolu odpowiednio o 18% i 26% i jednego z aktywnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

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

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

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

W badaniu klinicznym w układzie krzyżowym klopidoogrel (300 mg w dawce nasycającej, następnie 75 mg na dobę) w monoterapii i w skojarzeniu z omeprazolem (80 mg w tym samym czasie co klopidoogrel) był podawany przez 5 dni. Ekspozycja na aktywny metabolit klopidoogrelu była zmniejszona o 46% (dzień 1) i 42% (dzień 5) w przypadku podawania skojarzonego klopidoogrelu i omeprazolu. Średnie hamowanie agregacji płytek (ang. *inhibition of platelet aggregation*, IPA) było zmniejszone o 47% (24 godziny) i 30% (dzień 5) w przypadku podawania skojarzonego klopidoogrelu i omeprazolu. W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidoogrelu i omeprazolu o różnych porach nie zapobiega ich wzajemnym interakcjom, które prawdopodobnie wynikają z hamującego działania omeprazolu na CYP2C19. W badaniach obserwacyjnych i klinicznych uzyskiwano sprzeczne dane dotyczące konsekwencji klinicznych takich interakcji PK/PD odnośnie dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Nieznany mechanizm

Podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami pompy protonowej, obserwowano zwiększenie stężeń metotreksatu i niektórych pacjentów. Należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia esomeprazolem w przypadku podawania metotreksatu w wysokich dawkach.

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne ezomeprazolu

Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z lekiem hamującym CYP3A4 (klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę) powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol (AUC). Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z lekami hamującymi jednocześnie enzymy CYP3A4 i CYP2C19, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Jednoczesne stosowanie worykonazolu, inhibitora CYP2C19 i CYP3A4 zwiększało AUC_τ o 280%. Nie ma konieczności rutynowego dostosowania dawki leku w opisanych sytuacjach. Należy jednak rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz gdy wskazane jest leczenie długotrwałe.

Leki o znanym działaniu indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4 lub obu tych układów enzymatycznych (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia esomeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie szybkości metabolizmu esomeprazolu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania 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 uszkadza ona płodu i nie ma szkodliwego wpływu na jego rozwój. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka i (lub) płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują też bezpośredniego lub pośredniego, szkodliwego wpływu mieszaniny racemicznej na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu. Należy jednak zachować ostrożność, przepisując lek kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie prowadzono badań u kobiet w okresie karmienia piersią. Dlatego nie należy podawać produktu Esolifa kobietom karmiącym piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano żadnego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Następujące działania niepożądane obserwowano lub podejrzewano ich wystąpienie w trakcie badań klinicznych ezomeprazolu oraz po wprowadzeniu do obrotu. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od stosowanej 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)).

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 i (lub) wstrząs
	Niezbyt często	Obrzęki obwodowe

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Rzadko	Hiponatremia
	Nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia może być związana z hipokalemią
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność
	Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
	Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	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 i (lub) wymioty
	Niezbyt często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
	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 uprzednio istniejącą 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 oddzielanie się naskórka (zespół Lyella)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Złamanie biodra, 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
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Złe samopoczucie, nadmierna potliwość

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące zamierzonego przedawkowania są ograniczone. Po podaniu dawki 280 mg ezomeprazolu obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały żadnych niepokojących objawów. Nie jest znane specyficzne antidotum dla ezomeprazolu. Ezomeprazol bardzo silnie wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo usuwany 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: inhibitory pompy protonowej.
Kod ATC: A02B C05.

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specjalny mechanizm ukierunkowanego działania. Jest to specyficzny inhibitor pompy protonowej w komórkach okładzinowych. Właściwości farmakodynamiczne obydwu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

Miejsce i mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie i jest przekształcany do czynnej postaci w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych w komórkach okładzinowych żołądka, gdzie hamuje aktywność enzymu pompy protonowej H^+K^+ -ATP-azy i hamuje podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

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 pięć dni, zmniejsza maksymalne wydzielanie kwasu solnego, po stymulacji pentagastryną, o 90%, gdy pomiar wykonano 6-7 godzin po podaniu leku w piątym dniu leczenia.

U pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku (GORD), po pięciu 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, dla ezomeprazolu w dawce 20 mg wynosił odpowiednio 76%, 54% i 24%. W przypadku pacjentów leczonych ezomeprazolem w dawce 40 mg na dobę wynosił odpowiednio 97%, 92% i 56%.

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

Skutki terapeutyczne hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku

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

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

W chorobie wrzodowej dwunastnicy bez powikłań, po tygodniowym leczeniu w celu wyeliminowania zakażenia, nie ma konieczności stosowania w monoterapii leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w celu wyleczenia wrzodu oraz ustąpienia objawów klinicznych.

W randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanych placebo, pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem z wrzodu trawiennego, scharakteryzowani według skali Forresta jako Ia, Ib, IIa lub IIb (odpowiednio 9%, 43%, 38% i 10%), losowo otrzymali we wstrzyknięciu roztwór ezomeprazolu (n=375) lub placebo (n=389). Po endoskopowej hemostazie, pacjenci otrzymywali w infuzji dożylniej 80 mg ezomeprazolu przez 30 minut a następnie w ciągłej infuzji dożylniej 8 mg na godzinę, lub placebo przez 72 godziny. Po początkowym okresie 72 godzin wszyscy pacjenci otrzymali w badaniu otwartym 40 mg ezomeprazolu doustnie na 27 dni w celu zahamowania wydzielania kwasu solnego. Ponowne krwawienie w ciągu 3 dni wystąpiło u 5,9% pacjentów z grupy leczonej ezomeprazolem i u 10,3% w grupie pacjentów, którym podawano placebo. W ciągu 30 dni następujących po leczeniu, nawrót krwawienia wystąpił u 7,7% pacjentów w grupie leczonej ezomeprazolem, natomiast w grupie otrzymującej placebo u 13,6%.

Inne procesy związane z hamowaniem wydzielania kwasu solnego

Podczas leczenia produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego, zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego.

Z tego samego powodu wzrasta stężenie chromograniny A (CgA).

U niektórych pacjentów, podczas długotrwałego stosowania ezomeprazolu obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy.

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 wywołana przez różne czynniki, w tym inhibitory pompy protonowej, powoduje zwiększenie liczby bakterii w żołądku, które naturalnie występują w przewodzie pokarmowym. Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może u pacjentów hospitalizowanych, powodować nieznacznie zwiększone ryzyko zakażeń pokarmowych bakteriami, takimi jak *Salmonella* lub *Campylobacter*, jak również *Clostridium difficile*.

W dwóch badaniach klinicznych z ranitydyną, jako aktywnym komparatorem, ezomeprazol wykazał większą skuteczność w leczeniu wrzodów żołądka u pacjentów przyjmujących NLPZ, w tym działające selektywnie na COX-2.

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

Dzieci i młodzież

W badaniach u dzieci i młodzieży z chorobą refluksową przełyku (w wieku <1 do 17 roku życia), leczonych długotrwale inhibitorami pompy protonowej, u 61% dzieci rozwinęła się niewielkiego stopnia hiperplazja komórek ECL o nieznanym znaczeniu klinicznym i bez rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka lub nowotworów.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Ezomeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu, dlatego jest podawany doustnie w postaci granulek dojelitowych. *In vivo*, konwersja do izomeru R nie ma znaczenia klinicznego. Ezomeprazol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego a 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%. 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.

Wpływ ezomeprazolu na kwaśność soku żołądkowego nie jest zależny od przyjmowanego pokarmu, mimo że pokarm opóźnia i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu.

Metabolizm i wydalanie

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

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

Całkowity klirens ezomeprazolu wynosi około 17 l na godzinę po jednorazowym podaniu i około 9 l na godzinę po wielokrotnym podaniu. Okres półtrwania w osoczu, po wielokrotnym podaniu raz na dobę, wynosi około 1,3 godziny. Farmakokinetyka ezomeprazolu była badana po podaniu dawek do 40 mg dwa razy na dobę. Pole pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu leku. Zjawisko to jest zależne od dawki i ma charakter nieliniowy. Ta zależność od czasu i dawki 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. Ezomeprazol podawany raz na dobę był całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek i nie obserwowano jego kumulacji.

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

Szczególne grupy pacjentów

U około 2,9±1,5% populacji brakuje aktywnego enzymu CYP2C19 i zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. U tych pacjentów metabolizm ezomeprazolu przebiega prawdopodobnie głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, u pacjentów wolno metabolizujących z brakiem aktywności izoenzymu CYP2C19, powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) była około 100% większa niż u pacjentów szybko metabolizujących. Średnie stężenia w osoczu były większe o około 60%. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

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

Zaobserwowano, że 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 narządów

U pacjentów z niewielkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby, metabolizm ezomeprazolu może być zaburzony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności 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 ciężkimi zaburzeniami wynosi 20 mg na dobę. Podczas podawania raz na dobę, nie obserwowano kumulacji ezomeprazolu ani jego głównych metabolitów.

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

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Po wielokrotnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg, całkowita ekspozycja na ezomeprazol (AUC) oraz czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia leku w osoczu (t_{max}) u pacjentów w wieku od 12 do 18 lat były zbliżone do wartości obserwowanych u osób dorosłych w przypadku obu stosowanych dawek ezomeprazolu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka. W badaniach dotyczących działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną, zaobserwowano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w żołądku. U szczurów działanie to było związane z przewlekłą, znaczną hipergastrynemią, wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku i podobne działanie było obserwowane po długotrwałym leczeniu innymi lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Peletki:

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%

Talk

Trietylu cytrynian

Hypromeloza 3 cP

Sacharoza, ziarenka

Magnezu stearynian

Hydroksypropyloceluloza

Glicerolu monostearynian 40-55

Polisorbat 80

Rdzeń:

Celuloza mikrokrystaliczna

Powidon K29-32

Makrogol 6000

Krospowidon typ A

Sodu stearylofumarat

Otoczka:

Hypromeloza

Tytanu dwutlenek (E 171)

Makrogol 400

Żelaza tlenek czerwony (E 172)

Żelaza tlenek żółty (E 172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

[tylko butelki]: po pierwszym otwarciu butelki: 6 miesięcy.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry Alu/Alu: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C

Blistry Alu/PVDC Tristar: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C

Butelki HDPE: Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/PVC/PVDC lub OPA/Aluminium/PVC/Aluminium

Wielkości opakowań: 7, 14, 28 lub 90 tabletek dojelitowych

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 napęlić strzykawkę około 25 ml wody i około 5 ml powietrza. W przypadku niektórych zgłębników konieczne jest rozpuszczenie w 50 ml wody, aby uniknąć zatkania zgłębnika przez peletki.
2. Następnie, niezwłocznie potrząsać strzykawką aż do rozpuszczenia tabletki.
3. Odwrócić strzykawkę końcówką do góry i sprawdzić, czy końcówka nie jest zatkana.
4. Podłączyć strzykawkę do zgłębnika, trzymając strzykawkę w powyższej pozycji.
5. Potrząsnąć strzykawką i odwrócić ją końcówką zwróconą do dołu. Niezwłocznie wstrzyknąć 5-10 ml do zgłębnika. Po wstrzyknięciu odwrócić strzykawkę i potrząsnąć (strzykawkę należy trzymać końcówką zwróconą do góry, aby uniknąć zatkania końcówki).
6. Odwrócić strzykawkę końcówką do dołu i niezwłocznie wstrzyknąć kolejne 5-10 ml do zgłębnika. Powtarzać procedurę, aż strzykawka będzie pusta.
7. Napęlić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza i powtórzyć krok 5 w razie potrzeby, aby wypłukać osad pozostały w strzykawce. W przypadku niektórych zgłębników konieczne jest dodanie 50 ml wody.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sigillata Ltd

Suite 23, Park Royal House,

23 Park Royal Road,

London, NW10 7JH

Wielka Brytania

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO