CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazole Tillomed, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mg ezomeprazolu (w postaci soli sodowej ezomeprazolu).

Jeden ml zrekonstytuowanego koncentratu zawiera 8 mg ezomeprazolu

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmoL (23 mg) sodu na 40 mg, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu".

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Biały do białawego porowaty krążek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esomeprazole Tillomed jest wskazany do stosowania u dorosłych:

- W leczeniu hamującym wydzielanie kwasu żołądkowego, gdy leczenie drogą doustną nie jest możliwe, np.:
  - w chorobie refluksowej przełyku (ang. gastroesophageal reflux disease, GERD) u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej i (lub) ciężkimi objawami refluksu.
  - w leczeniu owrzodzeń żołądka związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ).
  - w profilaktyce owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka.
- W profilaktyce nawrotów krwawienia po endoskopii leczniczej z powodu ostrego krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy.

Produkt leczniczy Esomeprazole Tillomed jest wskazany do stosowania u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat:

- W leczeniu hamującym wydzielanie kwasu żołądkowego, gdy leczenie drogą doustną nie jest możliwe, np.:
  - w chorobie refluksowej przełyku u pacjentów z zapaleniem błony śluzowej przełyku z nadżerkami i (lub) ciężkimi objawami refluksu.

4.2. Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli
W leczeniu hamującym wydzielanie kwasu żołądkowego, gdy leczenie drogą doustną *nie jest możliwe*
Pacjentów, którzy nie mogą przyjmować leków doustnie, można leczyć pozajelitowo dawką 20 mg do 40 mg raz na dobę.

Pacjentów z refluksowym zapaleniem błony śluzowej przełyku należy leczyć dawką 40 mg raz na dobę. Pacjentów leczonych objawowo z powodu choroby refluksowej należy leczyć dawką 20 mg raz na dobę.
Zazwyczaj stosowana dawka w leczeniu owrzodzeń żołądka związanych ze stosowaniem NLPZ wynosi 20 mg raz na dobę. W profilaktyce owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka należy stosować dawkę 20 mg raz na dobę.

Zwykle leczenie dożylne powinno się prowadzić krótko i przejść na leczenie doustne, jak tylko będzie to możliwe.

Profilaktyka nawrotów krwawienia z owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy

Po endoskopii leczniczej wykonanej z powodu ostrego krwawienia z owrzodzenia żołądka lub dwunastnicy należy podać 80 mg w infuzji (bolus) trwającej 30 minut, po której należy podać ciągłą infuzję dożylną w dawce 8 mg/godz. przez 3 doby (72 godziny).

Po okresie leczenia pozajelitowego należy zastosować doustne leczenie hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego.

Sposób podawania
Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcie
Dawka 40 mg
5 mL zrekonstytuowanego roztworu (8 mg/mL) należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego co najmniej 3 minuty.

Dawka 20 mg
2,5 mL lub połowę zrekonstytuowanego roztworu (8 mg/mL), należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego co najmniej 3 minuty. Wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Infuzja
Dawka 40 mg
Zrekonstytuowany roztwór należy podać w postaci infuzji dożylnej trwającej od 10 do 30 minut.

Dawka 20 mg
Połowę zrekonstytuowanego roztworu należy podać w postaci infuzji dożylnej trwającej od 10 do 30 minut. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Dawka 80 mg podawana w bolusie
Zrekonstytuowany roztwór należy podać w ciągłej infuzji dożylnej trwającej 30 minut.

Dawka 8 mg/godz.
Zrekonstytuowany roztwór należy podać w postaci ciągłej infuzji dożylnej trwającej 71,5 godziny (wyliczona szybkość infuzji 8 mg/godz. Okres ważności zrekonstytuowanego roztworu, patrz punkt 6.3).

Szczególne populacje pacjentów
Zaburzenia czynności nerek
U pacjentów z zaburzoną czynnością nerek nie ma konieczności modyfikowania dawki. Ze względu na ograniczone doświadczenie u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek powinni być oni leczeni z zachowaniem ostrożności (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby
Choroba refluksowa przełyku: U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności

wątroby nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 20 mg ezomeprazolu (patrz punkt 5.2).

Krwawiące owrzodzenia: U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności modyfikowania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu dawki początkowej 80 mg ezomeprazolu w bolusie wystarczające może być podanie ciągłej infuzji dożylnej w dawce 4 mg/godz. przez 71,5 godziny (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku
U pacjentów w podeszłym wieku nie ma konieczności modyfikowania dawki.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie

Dzieci i młodzież w wieku od 1 do 18 lat
W leczeniu hamującym wydzielanie kwasu żołądkowego, gdy leczenie drogą doustną nie jest możliwe
Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować leków doustnych, mogą być leczeni pozajelitowo raz na dobę w ramach pełnego okresu leczenia z powodu choroby refluksowej przełyku (patrz dawki w tabeli poniżej).
Zwykle leczenie dożylne powinno się prowadzić krótko i przejść na leczenie doustne, jak tylko będzie to możliwe.

Zalecane dawki dożylne ezomeprazolu

Grupa wiekowa	**Leczenie nadżerkowego refluksowego zapalenia błony śluzowej przełyku**	**Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku**
1-11 lat	Masa ciała <20 kg: 10 mg raz na dobę Masa ciała ≥ 20 kg: 10 mg lub 20 mg raz na dobę	10 mg raz na dobę
12-18 lat	40 mg raz na dobę	20 mg raz na dobę

Sposób podawania
Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcie

Dawka 40 mg
5 ml zrekonstytuowanego roztworu (8 mg/mL) należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego co najmniej 3 minuty.

Dawka 20 mg
2,5 mL, czyli połowę zrekonstytuowanego roztworu (8 mg/mL), należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego co najmniej 3 minuty. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Dawka 10 mg
1,25 mL zrekonstytuowanego roztworu (8 mg/mL) należy podać w postaci wstrzyknięcia dożylnego trwającego co najmniej 3 minuty. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Infuzja

Dawka 40 mg
Zrekonstytuowany roztwór należy podać w postaci infuzji dożylnej trwającej od 10 do 30 minut.

Dawka 20 mg
Połowę zrekonstytuowanego roztworu należy podać w postaci infuzji dożylnej trwającej od 10 do 30 minut. Wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

Dawka 10 mg
Jedną czwartą zrekonstytuowanego roztworu należy podać w postaci infuzji dożylnej trwającej od 10 do 30 minut. Wszystkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć.

4.3. Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, podstawione benzoimidazole lub którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku obecności jakichkolwiek niepokojących objawów (np. znaczny niezamierzony spadek masy ciała, nawracające wymioty, dysfagia, wymioty krwawe lub smoliste stolce) oraz w przypadku podejrzenia lub obecności owrzodzenia żołądka należy wykluczyć chorobę nowotworową, gdyż stosowanie ezomeprazolu może łagodzić objawy i opóźniać rozpoznanie.

Zakażenia przewodu pokarmowego
Stosowanie inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych przez bakterie z rodzaju *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Wchłanianie witaminy B_{12}
Ezomeprazol, tak jak wszystkie inne leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B_{12} (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami witaminy B_{12} w organizmie lub u których występują czynniki ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B_{12} wskutek długotrwałego leczenia.

Hipomagnezemia
U pacjentów leczonych za pomocą inhibitorów pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), takich jak ezomeprazol, przez co najmniej trzy miesiące, a w większości przypadków przez rok, opisywano ciężką hipomagnezemię. Mogą pojawiać się poważne objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca, choć objawy te mogą rozwijać się niepostrzeżenie i mogą pozostać niezauważone. U większości pacjentów objawy hipomagnezemii uległy złagodzeniu po uzupełnieniu magnezu i odstawieniu IPP. U pacjentów, u których spodziewane jest długotrwałe stosowanie IPP lub którzy przyjmują IPP łącznie z digoksyną lub produktami leczniczymi mogącymi wywoływać hipomagnezemię (np. diuretykami), lekarz powinien rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia za pomocą IPP oraz okresowo w trakcie leczenia.

Ryzyko złamań
Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli stosowane są w dużych dawkach i przez długi czas (ponad rok), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko złamań w obrębie stawu biodrowego, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub w obecności innych znanych czynników ryzyka. Z badań obserwacyjnych wynika, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10–40%. Za ten wzrost zagrożenia złamaniami częściowo mogą być odpowiedzialne inne czynniki ryzyka. Pacjenci narażeni na ryzyko osteoporozy powinni być objęci opieką zgodnie z obowiązującymi wytycznymi klinicznymi i powinni przyjmować odpowiednią ilość witaminy D i wapnia.

Podostry skórny toczeń rumieniowaty (ang. *subacute cutaneous lupus erythematosus* – SCLE)
Stosowanie inhibitorów pompy protonowej związane jest w bardzo rzadkich przypadkach z SCLE. W przypadku wystąpienia zmian, zwłaszcza w obrębie obszarów skóry wystawionych na działanie promieni słonecznych, i jeśli towarzyszą im bóle stawów, pacjent powinien niezwłocznie zwrócić się po pomoc lekarską i lekarz powinien rozważyć przerwanie stosowania ezomeprazolu. Wystąpienie SCLE po wcześniejszym leczeniu inhibitorem pompy protonowej może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE podczas stosowania innych inhibitorów pompy protonowej.

Jednoczesne podawanie z innymi lekami
Nie zaleca się jednoczesnego podawania ezomeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeżeli nie można uniknąć jednoczesnego stosowania atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, zalecane jest ścisłe monitorowanie stanu klinicznego pacjenta oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i 100 mg rytonawiru. Nie należy stosować dawki ezomeprazolu większej niż 20 mg.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Przy rozpoczynaniu lub kończeniu stosowania ezomeprazolu należy brać pod uwagę możliwe jego interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwuje się interakcje między klopidogrelem a ezomeprazolem (patrz punkt 4.5). Kliniczne znaczenie tych interakcji jest niepewne. Jako środek ostrożności należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i klopidogrelu.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs)
Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. Serious cutaneous adverse reactions SCARs), takie jak rumień wielopostaciowy (ang. erythema multiforme, EM), zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS), toksyczna rozpływna martwica naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) oraz reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnymi (ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub spowodować zgon, były zgłaszane bardzo rzadko w związku z leczeniem ezomeprazolem.

Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ciężkiej reakcji skórnej typu EM/SJS/TEN/DRESS, a w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów wskazujących na taką reakcję powinni oni natychmiast zasięgnąć porady lekarza..

Stosowanie esomeprazolu należy przerwać natychmiast po wystąpieniu podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych. W razie konieczności pacjent powinien zostać objęty dodatkową opieką medyczną/ścisłą kontrolą. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje typu EM/SJS/TEN/DRESS, nie należy wznawiać stosowania leku po ustąpieniu działań niepożądanych.

Nie należy ponownie podawać leku pacjentom z EM/SJS/TEN/DRESS.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych
Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać wyniki badań wykrywających obecność guzów neuroendokrynnych. W celu uniknięcia tego zakłócenia należy przerwać leczenie ezomeprazolem na co najmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartość stężenia CgA i gastryny nie wróciły do zakresu referencyjnego, pomiar należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

4.5. Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ ezomeprazolu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Inhibitory proteazy

Zgłaszano przypadki interakcji między omeprazolem a niektórymi inhibitorami proteazy. Znaczenie kliniczne i mechanizmy leżące u podłoża tych interakcji nie zawsze są znane. Zwiększone pH żołądkowe podczas leczenia omeprazolem może powodować zmiany we wchłanianiu inhibitorów proteazy. Inne możliwe mechanizmy interakcji obejmują hamowanie CYP2C19.

W przypadku atazanawiru i nelfinawiru, zgłaszano zmniejszone stężenia w surowicy, kiedy leki te stosowano łącznie z omeprazolem, w związku z czym nie zaleca się ich łącznego podawania. Jednoczesne podawanie u zdrowych ochotników omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) z atazanawirem w dawce 300 mg z dodatkiem 100 mg rytonawiru prowadziło do znacznego zmniejszenia ekspozycji na atazanawir (około 75% spadek AUC, C_{max} i C_{min}).

Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie skompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne podawanie u zdrowych ochotników omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) z atazanawirem w dawce 400 mg z dodatkiem 100 mg rytonawiru prowadziło do zmniejszenia ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu z ekspozycją obserwowaną w przypadku stosowania atazanawiru w dawce 300 mg łącznie z rytonawirem 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) prowadziło do zmniejszenia średnich wartości AUC, C_{max} i C_{min} nelfinawiru o 36–39% oraz średnich wartości AUC, C_{max} i C_{min} farmakologicznie czynnego metabolitu M8 o 75–92%. Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu jednoczesne podawanie ezomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), a jednoczesne podawanie ezomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

W przypadku sakwinawiru (podawanego z rytonawirem), to podczas jednoczesnego stosowania tego leku z omeprazolem (w dawce 40 mg raz na dobę) stwierdzano zwiększone stężenie sakwinawiru (80–100%). Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie wpływało na ekspozycję na darunawir (stosowany z dodatkiem rytonawiru) ani amprenawir (stosowany z dodatkiem rytonawiru). Stosowanie ezomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie wpływało na ekspozycję na amprenawir (stosowany z dodatkiem rytonawiru i bez dodatku rytonawiru). Stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę nie wpływało na ekspozycję na lopinawir (stosowany z dodatkiem rytonawiru).

Metotreksat
Stwierdzono, że przy łącznym podawaniu IPP z metotreksatem stężenie tego drugiego u niektórych pacjentów wzrasta. Przy podawaniu dużych dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie tymczasowego odstawienia ezomeprazolu.

Takrolimus
Zgłaszano, że jednoczesne podawanie ezomeprazolu z takrolimusem zwiększa stężenie takrolimusu w surowicy. Należy wzmocnić monitorowanie stężenia takrolimusu, jak również czynności nerek (klirens kreatyniny) i w razie konieczności zmodyfikować dawkę takrolimusu.

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH
Zahamowanie wydzielania kwasu żołądkowego w trakcie leczenia ezomeprazolem lub innymi inhibitorami pompy protonowej może prowadzić do zmniejszenia lub zwiększenia wchłaniania produktów leczniczych, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego. Tak jak w przypadku innych produktów leczniczych zmniejszających kwasowość wewnątrz żołądka, w trakcie stosowania ezomeprazolu może dochodzić do zmniejszenia wchłaniania produktów leczniczych takich jak ketokonazol, itrakonazol czy erlotynib oraz do zwiększenia wchłaniania digoksyny. Jednoczesne leczenie omeprazolem (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyną u osób zdrowych zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (u dwóch na dziesięć osób do 30%). Toksyczność digoksyny była opisywana rzadko. Należy jednak zachować ostrożność w przypadku podawania ezomeprazolu w dużych dawkach pacjentom w podeszłym wieku. Należy wtedy wzmocnić monitorowanie działania terapeutycznego digoksyny.

Leki metabolizowane przez CYP2C19
Ezomeprazol hamuje aktywność CYP2C19 — głównego enzymu metabolizującego ezomeprazol. W związku z tym, gdy ezomeprazol jest łączony z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., stężenie tych produktów leczniczych w osoczu może ulegać zwiększeniu i konieczne może być obniżenie ich dawkowania. Nie przeprowadzono żadnych badań interakcji *in vivo* z zastosowaniem dożylnego schematu wysokodawkowego (80 mg + 8 mg/godz.). Wpływ ezomeprazolu na produkty lecznicze

metabolizowane przez CYP2C19 może być bardziej wyrażony podczas stosowania tego schematu dawkowania, w związku z czym podczas wspomnianego 3-dniowego okresu leczenia pacjenci powinni być ściśle monitorowani.

Diazepam
Jednoczesne podanie doustne 30 mg ezomeprazolu prowadziło do zmniejszenia o 45% klirensu diazepamu, będącego substratem CYP2C19.

Fenytoina
Jednoczesne podanie doustne 40 mg ezomeprazolu i fenytoiny prowadziło do zmniejszenia o 13% stężenia fenytoiny w osoczu mierzonego w stężeniu minimalnym u pacjentów z padaczką. Zaleca się monitorowanie stężenia fenytoiny w osoczu, w okresie włączania i odstawiania ezomeprazolu.

Worykonazol
Omeprazol (w dawce 40 mg raz na dobę) prowadził do zwiększenia C_{max} i AUC_{τ} worykonazolu (będącego substratem CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

Cylostazol
Zarówno omeprazol, jak i ezomeprazol są inhibitorami CYP2C19. W badaniu krzyżowym omeprazol podawany w dawce 40 mg zdrowym uczestnikom prowadził do zwiększenia C_{max} i AUC cylostazolu o odpowiednio 18% i 26%, a jednego z jego czynnych metabolitów o odpowiednio 29% i 69%.

Cyzapryd
U zdrowych ochotników jednoczesne podanie doustne 40 mg ezomeprazolu i cyzaprydu prowadziło do zwiększenia pola powierzchni pod krzywą zależności stężenie – czas (AUC) o 32% dla cyzaprydu oraz wydłużenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) cyzaprydu o 31%, jednak bez istotnego wzrostu maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Nieznaczne wydłużenie odstępu QTc obserwowane po podaniu samego cyzaprydu nie podlegało dalszemu zwiększeniu, kiedy cyzapryd podawany był w skojarzeniu z ezomeprazolem.

Warfaryna
W wyniku jednoczesnego podania doustnego 40 mg ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną w badaniu klinicznym wykazano, że czasy krzepnięcia utrzymują się w akceptowalnym zakresie. W okresie po dopuszczeniu postaci doustnej ezomeprazolu do obrotu stwierdzono natomiast kilka izolowanych przypadków istotnego klinicznie zwiększenia wartości INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany) przy jednoczesnym stosowaniu tych leków. Przy włączaniu i odstawianiu ezomeprazolu u pacjentów leczonych jednocześnie warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny zaleca się monitorowanie stanu pacjenta.

Klopidogrel
Badania z udziałem zdrowych ochotników wykazały istnienie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych między klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg lub dawka podtrzymująca 75 mg/dobę) i ezomeprazolem (40 mg doustnie raz na dobę) prowadzących do zmniejszenia o średnio 40% ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu i prowadzących do zmniejszenia maksymalnego hamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi średnio o 14%.

Kiedy klopidogrel był podawany łącznie z produktem złożonym zawierającym 20 mg ezomeprazolu i 81 mg kwasu acetylosalicylowego i porównywany ze stosowaniem samego klopidogrelu w badaniu z udziałem zdrowych ochotników, stwierdzano zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu o prawie 40%. Natomiast maksymalny poziom hamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi u tych osób był taki sam w grupie otrzymującej sam klopidogrel oraz w grupie otrzymującej klopidogrel i produkt złożony (ezomeprazol + kwas acetylosalicylowy).

Dane z badań obserwacyjnych i klinicznych dotyczące implikacji klinicznych interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznych ezomeprazolu, jeżeli chodzi o duże zdarzenia sercowo-naczyniowe, są niespójne. Jako środek ostrożności należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i klopidogrelu.

Badane produkty lecznicze niewykazujące klinicznie istotnej interakcji

Amoksycylina lub chinidyna

Stwierdzono, że ezomeprazol nie ma żadnego klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę amoksycyliny ani chinidyny.

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ezomeprazolu

Produkty lecznicze, które hamują CYP2C19 i (lub) CPY3A4
Ezomeprazol jest metabolizowany przez CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie doustne ezomeprazolu i inhibitora CYP3A4 klarytromycyny (w dawce 500 mg dwa razy na dobę) prowadziło do podwojenia ekspozycji (AUC) na ezomeprazol.

Jednoczesne podawanie ezomeprazolu i inhibitora CYP2C19 i CYP3A4 może prowadzić do ponad dwukrotnego zwiększenia ekspozycji na ezomeprazol. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4 - worykonazol - zwiększał AUC_τ omeprazolu o 280%. W żadnej z tych sytuacji nie ma generalnie potrzeby modyfikowania dawki ezomeprazolu. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i w przypadkach, w których stosowanie ezomeprazolu jest wskazane długoterminowo, należy rozważyć zmodyfikowanie dawki.

Produkty lecznicze, które indukują CYP2C19 i (lub) CPY3A4
Produkty lecznicze, co do których wiadomo, że indukują CYP2C19 lub CYP3A4 bądź też oba te izoenzymy (np. ryfampicyna i ziele dziurawca), mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w surowicy w wyniku nasilania jego metabolizmu.

Dzieci i młodzież
Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych

4.6. Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dane na temat ciąż, podczas których doszło do ekspozycji na ezomeprazol, są niewystarczające. Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300–1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu leczniczego w okresie ciąży nie wskazują, że ezomeprazol wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód i noworodka.

W przypadku podawania mieszaniny racemicznej omeprazolu, dane pochodzące z badań epidemiologicznych dotyczące większej liczby ciąż, podczas których doszło do ekspozycji, nie wskazują, by ezomeprazol wywoływał wady rozwojowe lub działał szkodliwie na płód i noworodka. Badania na zwierzętach, którym podawano ezomeprazol, nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na rozwój zarodkowo-płodowy. Badania na zwierzętach, którym podawano mieszaninę racemiczną, nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na ciążę, poród ani rozwój poporodowy.

Przepisując ezomeprazol kobietom w ciąży należy zachować ostrożność.
Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka ludzkiego. Brak jest wystarczających informacji dotyczących wpływu ezomeprazolu na organizm noworodków i dzieci. Ezomeprazol nie powinien być stosowany podczas karmienia piersią.

Płodność
Badania na zwierzętach, którym podawano mieszaninę racemiczną omeprazolu drogą doustną, nie wykazały żadnego wpływu omeprazolu na płodność.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn

Ezomeprazol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn. Zgłaszano działania niepożądane, takie jak zawroty głowy (niezbyt często) i niewyraźne widzenie (niezbyt często) (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia tych działań niepożądanych pacjenci nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8. Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania
Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych w badaniach klinicznych (jak również w okresie po wprowadzeniu do obrotu) należały ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności. Ponadto profil bezpieczeństwa stosowania jest podobny w przypadku różnych postaci farmaceutycznych, wskazań terapeutycznych, grup wiekowych i populacji pacjentów. Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych związanych z dawką.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
W programie badań klinicznych dotyczących ezomeprazolu podawanego doustnie lub dożylnie oraz w okresie porejestracyjnym dla ezomeprazolu podawanego doustnie stwierdzono lub podejrzewano następujące działania niepożądane.

Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania:
Bardzo często (≥1/10), często (≥1/100 do <1/10), niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100), rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000), bardzo rzadko (<1/10 000), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	**Częstość występowania**	**Działania niepożądane**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, małopłytkowość
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna i (lub) wstrząs anafilaktyczny
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Obrzęk obwodowy
	Rzadko	Hiponatremia
	Częstość nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia może korelować z hipokalcemią. Hipomagnezemia może też być związana z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenność
	Rzadko	Pobudzenie psychoruchowe, splątanie, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
	Rzadko	Zaburzenia smaku

Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności i (lub) wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
	Częstość nieznana	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
	Rzadko	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki
	Bardzo rzadko	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej stwierdzoną chorobą wątroby
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Reakcje w miejscu podania*
	Niezbyt często	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
	Rzadko	Łysienie, nadwrażliwość na światło
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna rozpływna martwica naskórka (TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
	Częstość nieznana	Podostry skórny toczeń rumieniowaty (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Złamania w obrębie stawu biodrowego, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	Bóle stawów, bóle mięśni
	Bardzo rzadko	Osłabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek; u niektórych pacjentów zgłaszano jednocześnie niewydolność nerek.
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Ogólnie złe samopoczucie, wzmożona potliwość

* Reakcje w miejscu podania obserwowano głównie w badaniu, w którym miała miejsce ekspozycja na duże dawki przez 3 doby (72 godziny) (patrz punkt 5.3).

W pojedynczych przypadkach pacjentów w stanie krytycznym, którzy otrzymywali omeprazol (racemat) we wstrzyknięciach dożylnych, szczególnie w dużych dawkach, zgłaszano nieodwracalne upośledzenie wzroku; jednak związku przyczynowo-skutkowego nie wykazano.

Dzieci i młodzież Przeprowadzono randomizowane, otwarte, wielonarodowe badanie w celu oceny farmakokinetyki dawek wielokrotnych ezomeprazolu podawanych dożylnie przez 4 doby z częstotliwością raz na dobę u dzieci i młodzieży w wieku od 0 do 18 lat (patrz punkt 5.2). Ocenie bezpieczeństwa poddano łącznie 57 pacjentów (8 dzieci w grupie wiekowej 1–5 lat). Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania pokrywają się z poznanym już wcześniej profilem bezpieczeństwa stosowania ezomeprazolu, przy czym nie wykryto żadnych nowych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa.

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 Departament 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 lub przedstawicielowi podmiotu odpowiedzialnego.

4.9. Przedawkowanie

Doświadczenie dotyczące zamierzonego przedawkowania jest bardzo ograniczone. Objawy opisane w związku z doustnym przyjęciem dawki 280 mg miały postać objawów żołądkowo-jelitowych i osłabienia. Przyjęcie pojedynczych doustnych dawek ezomeprazolu wynoszących 80 mg i dożylnych wynoszących 308 mg w okresie 24 godzin nie prowadziło do pojawienia się jakichkolwiek objawów. Nie jest znana swoista odtrutka. Ezomeprazol jest silnie wiązany przez białka osocza, w związku z czym nie poddaje się łatwo dializie. Jak w każdym przypadku przedawkowania, leczenie powinno mieć charakter objawowy i należy zastosować ogólne środki wspomagające podtrzymanie czynności życiowych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w zaburzeniach związanych z nadkwaśnością, inhibitor pompy protonowej
Kod ATC: A02B C05.

Ezomeprazol to S-izomer omeprazolu, który zmniejsza wydzielanie kwasu żołądkowego w oparciu o swoisty mechanizm działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej znajdującej się w komórkach okładzinowych. Zarówno izomer R, jak i S omeprazolu wykazuje podobną aktywność farmakodynamiczną.

Mechanizm działania
Ezomeprazol jest słabą zasadą; w silnie kwasowym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych dochodzi do gromadzenia się go i przemiany do postaci czynnej, gdzie hamuje enzym

H^+/K^+-ATP-azę - pompę protonową - i hamuje zarówno podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu żołądkowego.

Działanie farmakodynamiczne
U pacjentów z objawową chorobą refluksową przełyku po 5 dniach doustnego podawania ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg pH w świetle żołądka utrzymywało się powyżej wartości 4 przez odpowiednio średnio 13 i 17 godzin w ciągu doby. Efekt ten jest podobny niezależnie od tego, czy ezomeprazol jest podawany doustnie, czy dożylnie.

Posługując się AUC jako parametrem zastępczym dla stężenia w osoczu, wykazano związek pomiędzy hamowaniem wydzielania kwasu żołądkowego a ekspozycją na ezomeprazol po podaniu doustnym.

U zdrowych ochotników w trakcie dożylnego podawania 80 mg ezomeprazolu w infuzji (bolus) trwającej 30 minut, a następnie podczas podawania tego leku w ciągłej infuzji dożylnej w dawce 8 mg/godz. przez 23,5 godziny, pH w świetle żołądka powyżej 4 utrzymywało się przez średnio 21 godzin w ciągu doby, a pH powyżej 6 — przez 11–13 godzin w ciągu doby.

Wygojenie refluksowego zapalenia błony śluzowej przełyku przy zastosowaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg uzyskuje się u około 78% pacjentów po 4 tygodniach i u 93% pacjentów po 8 tygodniach stosowania doustnego.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby pacjenci z potwierdzonym w endoskopii krwawieniem z wrzodu trawiennego stopnia Ia, Ib, IIa lub IIb wg klasyfikacji Forresta (odpowiednio: 9%, 43%, 38% i 10%) zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej ezomeprazol w postaci roztworu do infuzji (n = 375) lub grupy otrzymującej placebo (n = 389). Po uzyskaniu hemostazy endoskopowej pacjenci otrzymali ezomeprazol w dawce 80 mg w postaci infuzji dożylnej trwającej 30 minut, a następnie ciągłą infuzję dożylną w dawce 8 mg/godz. lub placebo przez 72 godziny. Po początkowym okresie 72 godzin wszyscy pacjenci otrzymywali w warunkach otwartej próby ezomeprazol w dawce 40 mg przez 27 dni w celu zahamowania wydzielania kwasu żołądkowego. Częstość nawrotów krwawienia w ciągu 3 dni wyniosła 5,9% w grupie leczonej ezomeprazolem i 10,3% w grupie otrzymującej placebo. W okresie 30 dni po leczeniu nawrót krwawienia nastąpił u 7,7% pacjentów leczonych ezomeprazolem i 13,6% pacjentów otrzymujących placebo.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Z powodu zmniejszonej kwaśności żołądka zwiększa się również stężenie CgA. Zwiększone stężenie CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od pięciu dni do dwóch tygodni przed pomiarami stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

Podczas długotrwałego stosowania ezomeprazolu zarówno u dzieci, jak i u dorosłych obserwowano zwiększoną liczbę komórek ECL, co najprawdopodobniej było związane ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy.
Uważa się, że obserwacje te nie mają żadnego znaczenia klinicznego.

W trakcie długotrwałego doustnego stosowania przeciwwydzielniczych produktów leczniczych stwierdzano nieco zwiększoną częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologiczną konsekwencją silnego zahamowania wydzielania kwasu żołądkowego, mają charakter łagodny i wydają się odwracalne.

Zmniejszona kwaśność wewnątrz żołądka spowodowana dowolną przyczyną, w tym stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, prowadzi do zwiększenia liczby bakterii, które w normalnych warunkach występują w przewodzie pokarmowym. Stosowanie inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego wywoływanych

przez bakterie z rodzaju *Salmonella* i *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych prawdopodobnie również przez *Clostridium difficile*.

Dzieci i młodzież
W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (z udziałem 98 pacjentów w wieku od 1 do 11 miesięcy) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezomeprazolu u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi choroby refluksowej przełyku. Ezomeprazol w dawce 1 mg/kg raz na dobę podawano doustnie przez 2 tygodnie (faza badania w warunkach otwartej próby), a 80 pacjentów włączono do dodatkowych 4 tygodni badania (faza badania w warunkach podwójnie ślepej próby, z leczeniem i odstawieniem leczenia). Nie stwierdzono istotnej różnicy między ezomeprazolem i placebo w zakresie głównego punktu końcowego, którym był czas do odstawienia badanego leku z powodu nasilenia się objawów.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym (z udziałem 52 pacjentów w wieku <1 miesiąca) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezomeprazolu u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku. Ezomeprazol podawano doustnie w dawce 0,5 mg/kg raz na dobę przez minimum 10 dni. Nie stwierdzono istotnej różnicy między ezomeprazolem i placebo w zakresie głównego punktu końcowego, którym była zmiana, w stosunku do wartości wyjściowych, liczby wystąpień objawów choroby refluksowej przełyku.

We wspomnianych badaniach na populacji dzieci i młodzieży stwierdzono ponadto, że stosowanie ezomeprazolu w dawce 0,5 mg/kg u niemowląt w wieku <1 miesiąca i w dawce 1,0 mg/kg u niemowląt w wieku od 1 do 11 miesięcy prowadziło do zmniejszenia średniego odsetka czasu, w którym pH w świetle przełyku było mniejsze od 4. Profil bezpieczeństwa stosowania wydawał się być podobny do profilu bezpieczeństwa stosowania obserwowanego u dorosłych.

W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z chorobą refluksową przełyku (w wieku od <1 do 17 lat) otrzymujących przewlekle inhibitory pompy protonowej u 61% pacjentów stwierdzono niewielkiego stopnia hiperplazję komórek ECL o niewiadomym znaczeniu klinicznym, czemu nie towarzyszył rozwój zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka ani rozwój rakowiaków.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

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

Metabolizm
Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P450 (CYP). Metabolizm ezomeprazolu w dużej części zależy od polimorficznego CYP2C19, odpowiedzialnego za wytwarzanie hydroksy- i desmetylometabolitów ezomeprazolu. Pozostała część ezomeprazolu jest metabolizowana przez inną swoistą izoformę, CYP3A4, odpowiedzialną za tworzenie sulfonu ezomeprazolu, który jest głównym metabolitem ezomeprazolu występującym w osoczu.

Eliminacja
Podane poniżej parametry odnoszą się głównie do farmakokinetyki ezomeprazolu u osób z funkcjonalnym enzymem CYP2C19, zaliczanych do osób szybko metabolizujących.

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 L/godz. po podaniu dawki pojedynczej i około 9 L/godz. po podaniu wielokrotnym. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1,3 godziny w przypadku podawania wielokrotnego raz na dobę. Ezomeprazol podawany raz na dobę jest całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek, bez tendencji do kumulacji.

Główne metabolity ezomeprazolu nie wywierają żadnego wpływu na wydzielanie kwasu żołądkowego. Prawie 80% dawki doustnej ezomeprazolu jest wydalane w postaci metabolitów z moczem, a reszta — z kałem. Mniej niż 1% macierzystego produktu leczniczego stwierdza się w moczu.

Liniowość lub nieliniowość
Całkowita ekspozycja na ezomeprazol (AUC) ulega zwiększeniu w przypadku podawania wielokrotnego. Wzrost ten jest zależny od dawki i w przypadku podawania wielokrotnego prowadzi do nieliniowego związku między dawką a AUC. Ta zależność od czasu i dawki spowodowana jest osłabieniem metabolizmu pierwszego przejścia i klirensu ogólnoustrojowego, co najprawdopodobniej spowodowane jest zahamowaniem enzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego metabolit sulfonowy.

Przy podaniu wielokrotnym dawki 40 mg we wstrzyknięciach dożylnych średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi około 13,6 mikromola/L. Średnie maksymalne stężenie w osoczu po analogicznych dawkach doustnych wynosi około 4,6 mikromola/l. Po podaniu dożylnym obserwuje się mniejszy wzrost (o około 30%) całkowitej ekspozycji niż po podaniu doustnym. Stwierdza się zależny od dawki liniowy wzrost ekspozycji całkowitej po dożylnym podaniu ezomeprazolu w 30-minutowej infuzji (40 mg, 80 mg lub 120 mg), po którym lek ten podawany jest w ciągłej infuzji dożylnej (4 mg/godz. lub 8 mg/godz.) przez 23,5 godziny.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby wolno metabolizujące
Około 2,9 ±1,5% populacji nie posiada funkcjonalnego enzymu CYP2C19 i osoby te określane są mianem osób wolno metabolizujących. U tych osób metabolizm ezomeprazolu najprawdopodobniej katalizowany jest głównie przez CYP3A4. Po wielokrotnym podawaniu doustnym ezomeprazolu w dawce 40 mg z częstotliwością raz na dobę, średnia całkowita ekspozycja była około 100% większa u osób wolno metabolizujących niż u osób z funkcjonalnym enzymem CYP2C19 (u osób szybko metabolizujących). Średnie maksymalne stężenie w osoczu było wyższe o około 60%. Podobne różnice obserwowano w przypadku dożylnego podawania ezomeprazolu. Obserwacje te nie mają żadnego znaczenia dla dawkowania ezomeprazolu.

Płeć
Po jednorazowym podaniu doustnym dawki 40 mg ezomeprazolu średnia całkowita ekspozycja u kobiet jest około 30% większa niż u mężczyzn. Po podaniu wielokrotnym raz na dobę nie stwierdza się różnicy między płciami. Podobne różnice obserwowano w przypadku dożylnego podawania ezomeprazolu. Obserwacje te nie mają żadnego znaczenia dla dawkowania ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności wątroby
Metabolizm ezomeprazolu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby może być upośledzony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tempo metabolizmu jest zmniejszone, co prowadzi do podwojenia całkowitej ekspozycji na ezomeprazol. W związku z powyższym u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i chorobą refluksową przełyku nie należy przekraczać dawki maksymalnej wynoszącej 20 mg. U pacjentów z krwawiącymi owrzodzeniami i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby po podaniu dawki początkowej (bolus) 80 mg wystarczające może być podanie ciągłej infuzji dożylnej w dawce maksymalnie 4 mg/godz. przez 71,5 godziny. Ezomeprazol i jego główne metabolity nie wykazują tendencji do kumulowania się przy podawaniu ezomeprazolu raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono żadnych badań u pacjentów ze zmniejszoną czynnością nerek. Ponieważ nerki są odpowiedzialne za wydalanie metabolitów ezomeprazolu, ale nie za eliminację związku macierzystego, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie ezomeprazolu.

Pacjenci w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku (w wieku od 71 do 80 lat) nie stwierdza się żadnych istotnych zmian w metabolizmie ezomeprazolu.

Dzieci i młodzież
W randomizowanym, otwartym, wielonarodowym badaniu klinicznym dawki wielokrotnej, ezomeprazol podawany był raz na dobę w 3-minutowym wstrzyknięciu przez cztery dni. Do badania włączono 59 pacjentów pediatrycznych w wieku od 0 do 18 lat; badanie ukończyło 50 pacjentów (w tym 7 dzieci z grupy wiekowej 1–5 lat) i przeprowadzono u nich ocenę farmakokinetyki ezomeprazolu.

W poniższej tabeli podano wartości ekspozycji ogólnoustrojowej na ezomeprazol po podaniu dożylnym w postaci 3-minutowego wstrzyknięcia u pacjentów z grupy dzieci i młodzieży i zdrowych dorosłych. Podane w tabeli wartości to średnie geometryczne (zakresy). Dawka 20 mg dla dorosłych podawana była w 30-minutowej infuzji. Wartość $C_{ss,max}$ była oznaczana 5 minut po podaniu dawki we wszystkich grupach pediatrycznych oraz 7 minut po podaniu dawki u dorosłych w przypadku dawki 40 mg oraz po zakończeniu infuzji u dorosłych w przypadku dawki 20 mg.

Grupa wiekowa	**Grupa dawkowania**	**AUC (µmoL*godz./L)**	**$C_{ss,\ max}$ (µmoL/L)**
0–1 miesiąca*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5 – 20,5)	3,7 (2,7 – 5,8)
1–11 miesięcy*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5–22,2)	8,7 (4,5 – 14,0)
1–5 lat	10 mg (n=7)	7,9 (2,9 – 16,6)	9,4 (4,4 – 17,2)
6-11 lat	10 mg (n=8)	6,9 (3,5 – 10,9)	5,6 (3,1 – 13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2 – 42,3)	8,8 (3,4 – 29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2 – 13,7)	8,1 (3,4 – 29,4)
12-17 lat	20 mg (n=6)	8,1 (4,7 – 15,9)	7,1 (4,8 – 9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1 – 19,8)	10,5 (7,8 – 14,2)
Dorośli	20 mg (n=22)	5,1 (1,5 – 11,8)	3,9 (1,5 – 6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8 – 21,7)	8,5 (5,4 – 17,9)

* Pacjent w grupie wiekowej 0–1 miesiąca definiowany był jako pacjent w skorygowanym wieku ≥32 pełnych tygodni do <44 pełnych tygodni, przy czym skorygowany wiek stanowił sumę wieku ciąży i wieku po urodzeniu w pełnych tygodniach. Pacjent w grupie wiekowej 1 do 11 miesięcy był w skorygowanym wieku ≥44 pełnych tygodni.

** Dwóch pacjentów zostało wykluczonych. Jeden najprawdopodobniej był pod względem CYP2C19 osobą wolno metabolizującą, a drugi otrzymywał jednocześnie inhibitor CYP3A4.

Z przewidywań opartych na modelach wynika, że wartość $C_{ss,max}$ po podaniu dożylnym ezomeprazolu w 10-minutowej, 20-minutowej i 30-minutowej infuzji ulega obniżeniu, odpowiednio, o średnio 37–49%, 54–66% i 61–72% we wszystkich grupach wiekowych i grupach dawkowania w porównaniu do podania dawki w postaci 3-minutowego wstrzyknięcia.

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne, wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają 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:

Badania rakotwórczości przeprowadzone na szczurach, którym podawano doustnie mieszaninę racemiczną, wykazały hiperplazję komórek ECL i rozwój rakowiaków. Te zmiany w obrębie żołądka wynikają ze znacznej i długo utrzymującej się hipergastrynemii spowodowanej zmniejszonym wytwarzaniem kwasu żołądkowego i obserwowane są u szczurów po długotrwałym stosowaniu inhibitorów wydzielania kwasu żołądkowego. W programie badań nieklinicznych dotyczących stosowania ezomeprazolu w postaci przeznaczonej do podawania dożylnego nie stwierdzono żadnych cech świadczących o podrażnieniu naczyń, choć odnotowano łagodną reakcję zapalną w obrębie tkanek w miejscu wstrzyknięcia po iniekcji podskórnej (okołożylnej) (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2. Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6.

6.3. Okres ważności

21 miesięcy.

Okres ważności po rekonstytucji
Nie przechowywać w lodówce.

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną produktu leczniczego podczas stosowania w ciągu 12 godzin w temperaturze 30°C.
Z mikrobiologicznego punktu widzenia, jeśli metoda rekonstytucji nie wyklucza ryzyka skażenia mikrobiologicznego, produkt należy zużyć natychmiast.

Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, za czas oraz warunki przechowywania odpowiada osoba stosująca.

6.4. Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.
Natomiast fiolki mogą być przechowywane i wystawione na światło wewnątrz pomieszczeń poza pudełkiem przez maksymalnie 24 godziny.

6.5. Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 5 mL z bezbarwnego szkła typu I, zamknięta ciemnoszarym korkiem z gumy bromobutylowej, z aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off, w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 1 fiolka, 10 lub 50 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie

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

Przed podaniem zrekonstytuowany roztwór należy poddać ocenie wzrokowej pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany zabarwienia. Roztwór należy stosować, tylko jeśli jest przezroczysty.
Wyłącznie do jednorazowego użytku.

Jeśli nie jest potrzebna cała zrekonstytuowana zawartość fiolki, wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Dawka 40 mg do wstrzyknięcia
Roztwór do wstrzykiwań (8 mg/mL) przygotowuje się poprzez dodanie 5 ml 0,9% chlorku sodu do podania dożylnego do fiolki zawierającej 40 mg ezomeprazolu.

Zrekonstytuowany roztwór do wstrzykiwań jest klarowny i bezbarwny do bardzo jasnożółtego.

Dawka 40 mg do infuzji (400 mikrogramów/mL lub 0,4 mg/mL)
Roztwór do infuzji przygotowuje się poprzez rozpuszczenie zawartości jednej fiolki zawierającej 40 mg ezomeprazolu w 5 mL roztworu chlorku sodu 9 mg/mL (0,9%) do infuzji. Zrekonstytuowany roztwór należy następnie rozcieńczyć w maksymalnie 100 mL 9 mg/mL (0,9%) roztworu chlorku sodu do infuzji.

Dawka 80 mg do infuzji (800 mikrogramów/mL lub 0,8 mg/mL)
Roztwór do infuzji przygotowuje się poprzez rozpuszczenie zawartości dwóch fiolek zawierających po 40 mg ezomeprazolu w maksymalnie 100 ml 9 mg/mL (0,9%) roztworu chlorku sodu do podania dożylnego.
Zrekonstytuowany roztwór do infuzji powinien być klarowny i bezbarwny do bardzo jasnożółtego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tillomed Malta Ltd
Tower Business Centre,
2nd floor Tower Street,
Swatar, Birkirkara
BKR4013,
Malta

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

26769

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 grudnia 2021
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 18 lipca 2025

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

17.09.2026