

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazol Ortanol, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkowa dojelitowa twarda zawiera 20 mg ezomeprazolu (w postaci soli sodowej).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każda tabletkowa dojelitowa zawiera 20,0 – 22,9 mg sacharozy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa twarda (kapsułka)

Nieprzezroczyste, jasnoróżowe wieczko i korpus, z nadrukowanym na czarno napisem, zarówno na wieczku, jak i na korpusie (ES na wieczku/ 20 na korpusie). Długość kapsułek wynosi ok. 14 mm.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esomeprazol Ortanol jest wskazany w krótkotrwałym leczeniu objawów refluksu (np. zgagi i zrzucania kwaśnej treści żołądkowej) u osób dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 20 mg ezomeprazolu (jedna kapsułka) na dobę.

Aby wystąpiło złagodzenie objawów, może być konieczne przyjmowanie kapsułek przez 2-3 kolejne dni. Leczenie trwa do 2 tygodni. Po całkowitym ustąpieniu objawów leczenie należy zakończyć.

Jeśli objawy choroby nie ustąpią w ciągu 2 tygodni nieprzerwanego leczenia, należy poinformować pacjenta, że w takim przypadku powinien skonsultować się z lekarzem.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na ograniczone doświadczenie w stosowaniu produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, u tych pacjentów produkt leczniczy należy stosować z ostrożnością (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

Nie jest konieczna zmiana dawkowania u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. Pacjenci z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby powinni jednak zasięgnąć porady lekarza przed rozpoczęciem przyjmowania produktu leczniczego Esomeprazol Ortanol (patrz punkty 4.4 oraz 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

U osób w podeszłym wieku nie jest konieczna zmiana dawkowania.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Esomeprazol Ortanol u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat we wskazaniu „krótkotrwałe leczenie objawów refluksu żołądkowo-przłykowego (np. zgagi i zarzucania kwaśnej treści żołądkowej) nie jest odpowiednie.

Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości, popijając połową szklanki wody. Kapsułek nie wolno żuć, kruszyć ani otwierać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Esomeprazolu nie wolno stosować jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Ogólne

Pacjentów należy poinformować, aby skonsultowali się z lekarzem:

- w przypadku istotnego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, utrudnionego połykania, krwawych wymiotów lub smolistych stolców, a w przypadku podejrzenia lub rozpoznania owrzodzenia żołądka, należy wykluczyć obecność nowotworu złośliwego, ponieważ leczenie ezomeprazolem może łagodzić objawy i opóźniać rozpoznanie,
- jeśli w przeszłości pacjent miał owrzodzenie żołądka lub zabieg chirurgiczny przewodu pokarmowego,
- jeśli pacjent stosował leczenie objawowe z powodu niestrawności lub zgagi, nieprzerwanie przez 4 tygodnie lub dłużej,
- jeśli pacjent ma żółtaczkę lub ciężką chorobę wątroby,
- jeśli pacjent ma więcej niż 55 lat i pojawiły się u niego nowe objawy choroby lub niedawno nastąpiła zmiana wcześniej występujących objawów.

Pacjenci z długotrwałymi, nawracającymi objawami niestrawności lub zgagi, powinni zgłaszać się do lekarza w regularnych odstępach. Pacjenci w wieku powyżej 55 lat przyjmujący codziennie jakiegokolwiek dostępne bez recepty leki na niestrawność lub zgagę, powinni poinformować o tym farmaceutę lub lekarza.

Pacjenci nie powinni przyjmować leku Esomeprazol Ortanol długotrwale zapobiegawczo.

Leczenie inhibitorami pompy protonowej (ang. *Proton pump inhibitors*, PPI), może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego, takimi drobnoustrojami jak bakterie z rodzaju *Salmonella* oraz *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych możliwe są także

zakażenia bakterią *Clostridium difficile* (patrz punkt 5.1).

Pacjent powinien skonsultować się lekarzem przed przyjęciem tego produktu leczniczego, jeżeli ma mieć badanie endoskopowe lub ureazowy test oddechowy.

Stosowanie leku w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi

Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeżeli jednoczesne stosowanie atazanawiru z PPI jest niezbędne, zaleca się uważne monitorowanie kliniczne pacjenta oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg i podanie 100 mg rytonawiru; nie należy stosować dawki ezomeprazolu większej niż 20 mg.

Ezomeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia ezomeprazolem, należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji ezomeprazolu z lekami metabolizowanymi przez izoenzym CYP2C19. Zaobserwowano interakcję pomiędzy kłopidogrelem i ezomeprazolem. Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu oraz kłopidogrelu (patrz punkt 4.5).

Pacjenci nie powinni jednocześnie przyjmować innego leku z grupy PPI lub antagonisty receptorów H₂.

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 Esomeprazol Ortanol 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 inhibitorem pompy protonowej.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (ang. *Subacute cutaneous lupus erythematosus*, 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 przerywania stosowania produktu Esomeprazol Ortanol. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARs)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs), takie jak rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme*, EM), zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna nekroliza naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub prowadzić do zgonu, były zgłaszane bardzo rzadko w związku z leczeniem ezomeprazolem.

Pacjentów należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkiej reakcji skórnej EM/SJS/TEN/DRESS i konieczności niezwłocznego zasięgnięcia porady lekarza w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów podmiotowych i przedmiotowych wskazujących na ich wystąpienie. Ezomeprazol należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów ciężkiej reakcji skórnej i w razie konieczności zapewnić dodatkową opiekę medyczną/ściśle monitorowanie. Nie należy podejmować ponownej próby leczenia ezomeprazolem pacjentów z EM/SJS/TEN/DRESS.

Sacharoza

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.

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Oddziaływanie ezomeprazolu na farmakokinetykę innych substancji czynnych

Ezomeprazol jest jednym z enancjomerów omeprazolu, dlatego jest uzasadnione przedstawienie interakcji dotyczących omeprazolu.

Inhibitory proteaz

Zgłaszano interakcje omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteaz. Kliniczne znaczenie oraz mechanizm tych interakcji nie w każdym przypadku są znane. Zwiększenie pH wewnątrz żołądka podczas leczenia omeprazolem może zmieniać wchłanianie inhibitorów proteaz. Inne możliwe mechanizmy interakcji dotyczą hamowania aktywności CYP2C19.

Zgłaszano zmniejszenie stężeń atazanawiru oraz nelfinawiru w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem i dlatego jednoczesne stosowanie tych leków nie jest zalecane. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 100 mg u zdrowych ochotników, powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (w przybliżeniu 75% zmniejszenie AUC, C_{max} oraz C_{min}). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem 400 mg/rytonawirem 100 mg u zdrowych ochotników skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu z ekspozycją obserwowaną podczas stosowania atazanawiru w dawce 300 mg/rytonawiru 100 mg raz na dobę bez jednoczesnego stosowania omeprazolu 20 mg raz na dobę. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zmniejszało średnie wartości AUC, C_{max} and C_{min} nelfinawiru o 36% – 39%, a średnie wartości AUC, C_{max} oraz C_{min} farmakologicznie czynnego metabolitu M8 o 75% – 92%. Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu, jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane, a jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkty 4.3 oraz 4.4).

W przypadku sakwinawiru (stosowanego w skojarzeniu z rytonawirem), stwierdzono zwiększenie stężenia sakwinawiru w surowicy (o 80-100%) podczas jednoczesnego leczenia omeprazolem (40 mg raz na dobę). Leczenie omeprazolem w dawce 20 mg raz na dobę nie wywierało wpływu na ekspozycję na darunawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem) oraz amprenawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem).

Leczenie ezomeprazolem w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na amprenawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem lub bez niego). Leczenie ezomeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (stosowany w skojarzeniu z rytonawirem).

Metotreksat

Podczas podawania metotreksatu jednocześnie z lekami z grupy PPI, u niektórych pacjentów zgłaszano zwiększenie stężenia metotreksatu. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie czasowego wstrzymania stosowania ezomeprazolu.

Takrolimus

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z ezomeprazolem. Zaleca się wzmożone kontrolowanie stężeń takrolimusu, także czynności nerek (klirensu kreatyniny) i dostosowanie dawki takrolimusu zależnie od potrzeb.

Substancje czynne, których wchłanianie jest zależne od pH

Zmniejszona kwasność treści żołądkowej podczas leczenia ezomeprazolem oraz innymi lekami z grupy PPI może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie produktów leczniczych, których wchłanianie jest zależne od pH wewnątrz żołądka. Wchłanianie leków przyjmowanych doustnie, takich jak ketokonazol, itrakonazol oraz erlotynib podczas leczenia ezomeprazolem może się zmniejszać, a wchłanianie digoksyny podczas leczenia ezomeprazolem może się zwiększać.

Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg raz na dobę) i digoksyny zdrowym ochotnikom powodowało zwiększenie biodostępności digoksyny o 10% (do 30% u dwóch spośród dziesięciu osób). Objawy toksyczności digoksyny były obserwowane rzadko. Należy jednak zachować ostrożność podczas stosowania ezomeprazolu w dużych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy zastosować wzmożone kontrolowanie działania terapeutycznego digoksyny.

Produkty lecznicze metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność izoenzymu CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego ezomeprazol. Z tego względu, jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z lekami również metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak warfaryna, fenytoina, cytalopram, imipramina, klomipramina, diazepam itp., może spowodować zwiększenie stężenia tych substancji w osoczu i może być konieczne zmniejszenie ich dawek. W przypadku kłopidogrelu, prekursora leku metabolizowanego przez CYP2C19 do czynnego metabolitu, stężenie czynnego metabolitu w osoczu może być zmniejszone.

Warfaryna

Jednoczesne podawanie ezomeprazolu w dawce 40 mg pacjentom leczonym warfaryną w badaniu klinicznym wykazało, że czasy krzepnięcia mieściły się w zakresie normy. W praktyce klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu, odnotowano jednak kilka pojedynczych przypadków istotnego klinicznie zwiększenia wskaźnika INR podczas leczenia skojarzonego. Zaleca się monitorowanie parametrów krzepnięcia podczas rozpoczynania oraz kończenia leczenia ezomeprazolem u pacjentów jednocześnie leczonych warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny.

Kłopidogrel

Wyniki badań u zdrowych ochotników wykazały farmakokinetyczno (PK)/farmakodynamiczne (PD) interakcje pomiędzy kłopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg/dobowa dawka podtrzymująca 75 mg) a ezomeprazolem (40 mg na dobę doustnie), powodującej zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit kłopidogrelu średnio o 40% oraz prowadzącej do zmniejszenia maksymalnego hamowania (wywołanej ADP) agregacji płytek średnio o 14%.

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit kłopidogrelu niemal o 40%, gdy podawano jednocześnie stałe dawki ezomeprazolu 20 mg i kwasu acetylosalicylowego 81 mg jednocześnie z kłopidogrelem, w porównaniu z ekspozycją tylko na sam

klopidogrel. Maksymalne hamowanie (wywołanej przez ADP) agregacji płytek u tych pacjentów było jednak takie samo w obu grupach.

Dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD w zakresie ciężkich zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, pochodzące z badań obserwacyjnych i klinicznych są niespójne. Ze względów bezpieczeństwa nie należy stosować ezomeprazolu i klopidogrelu jednocześnie.

Fenytoina

Jednoczesne podawanie u pacjentów z padaczką ezomeprazolu 40 mg spowodowało 13% zwiększenie minimalnego stężenia fenytoiny w osoczu. Zaleca się kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu podczas rozpoczynania oraz kończenia jednoczesnego leczenia ezomeprazolem.

Worykonazol

Omeprazol (stosowany w dawce 40 mg raz na dobę) zwiększał C_{max} oraz AUC_t worykonazolu (substratu CYP2C19) odpowiednio o 15% oraz o 41%.

Cylostazol

Omeprazol, a także ezomeprazol, wykazują działanie hamujące CYP2C19. Omeprazol, podawany zdrowym ochotnikom w dawce 40 mg w ramach badania skrzyżowanego (ang. *cross-over*), zwiększał C_{max} oraz AUC cylostazolu odpowiednio o 18% oraz 26%, a jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% oraz o 69%.

Cyzapryd

U zdrowych ochotników jednoczesne podawanie ezomeprazolu w dawce 40 mg powodowało zwiększenie o 32% powierzchni pola pod krzywą zmian stężenia w osoczu w czasie (AUC) oraz wydłużenie o 31% okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$), lecz nie powodowało istotnego zwiększenia maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Nieznaczne wydłużenie odstępu QTc obserwowane po podaniu samego cyzaprydu, nie wydłużało się podczas jednoczesnego stosowania cyzaprydu z ezomeprazolem.

Diazepam

Jednoczesne podawanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powodowało 45% zmniejszenie klirensu diazepam, substratu CYP2C19.

Produkty lecznicze nie wykazujące klinicznie istotnych interakcji

Amoksycylina oraz chinidyna

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

Naproxen lub rofekoksyb

W badaniach, w których oceniano jednoczesne stosowanie ezomeprazolu oraz naproksenu lub rofekoksybu, nie zidentyfikowano jakichkolwiek klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych podczas krótkotrwałych badań.

Oddziaływanie innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ezomeprazolu

Inhibitory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu oraz inhibitora CYP3A4, klarytromycyny (w dawce 500 mg dwa razy na dobę), powodowało podwojenie ekspozycji (AUC) na ezomeprazol. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu oraz inhibitora, zarówno CYP2C19 i CYP3A4, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Worykonazol, inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, zwiększał AUC_t omeprazolu o 280%. Zmiana dawkowania ezomeprazolu zwykle nie jest konieczna w żadnej z tych sytuacji. Zmianę dawki

należy jednak rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadku, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Induktory CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Leki, o których wiadomo, że indukują aktywność CYP2C19 lub CYP3A4, lub obu tych izoenzymów, [takie, jak ryfampicyna oraz ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*)], mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w surowicy, zwiększając jego metabolizm.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Z umiarkowanej liczby danych uzyskanych od kobiet w ciąży (od 300 do 1000 zakończonych ciąż) nie wynika, aby ezomeprazol powodował wady rozwojowe lub działał toksycznie na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

W celu zachowania ostrożności, należy jednak unikać stosowania leku Ezomeprazol Ortanol podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ezomeprazol i (lub) jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego. Nie ma wystarczających informacji na temat wpływu ezomeprazolu na noworodki i (lub) niemowlęta. W okresie karmienia piersią nie należy stosować ezomeprazolu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ezomeprazol ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Reakcje niepożądane, jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia, występują niezbyt często (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych ezomeprazolu (także w okresie po dopuszczeniu do obrotu), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: bóle głowy, ból brzucha, biegunka oraz nudności. Ponadto, profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych postaci leku, wskazań terapeutycznych, grup wiekowych i populacji pacjentów. Nie stwierdzono jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych leku

Poniżej wymieniono działania niepożądane, których występowanie odnotowano lub podejrzewano w programie badań klinicznych ezomeprazolu oraz w praktyce klinicznej po wprowadzeniu leku do obrotu.

Działania niepożądane sklasyfikowano według częstości występowania zgodnie z konwencją MedDRA: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) oraz częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów/częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego			Leukopenia, trombocytopenia	Agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczyń i ruchomy oraz reakcja anafilaktyczna/wstrząs		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Obrzęki obwodowe	Hiponatremia		Hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia może korelować z hipokalcemią; hipomagnezemia może również powodować hipokaliemię
Zaburzenia psychiczne		Bezsenna	Pobudzenie, splątanie, depresja	Agresja, omamy	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy, parestezje, senna	Zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka			Niewyraźne widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			

Klasyfikacja układów i narządów/częstość występowania	Często	Niezbyt często	Rzadko	Bardzo rzadko	Częstość nieznana
Zaburzenia oddechowe, klatki piersiowej i śródpiersia			Skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcie, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, kandydoza żołądka i jelit		Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez niej	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka	Łysienie, nadwrażliwość na światło	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczna nekroliza naskórka (ang. <i>toxic epidermal necrolysis</i> , TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			Bóle stawów, bóle mięśni	Oslabienie siły mięśniowej	
Zaburzenia nerek i układu moczowego				Śródmiąższowe zapalenie nerek	

Zaburzenia układu rozdroczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne oraz zmiany w miejscu podania leku			Złe samopoczucie, zwiększona potliwość		

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

Dostępne są jedynie bardzo ograniczone informacje dotyczące celowego przedawkowania leku. Objawy opisywane w związku z przyjęciem dawki 280 mg ezomeprazolu obejmowały objawy żołądkowo-jelitowe oraz osłabienie. Przyjęcie pojedynczych dawek ezomeprazolu 80 mg nie powodowało występowania jakichkolwiek objawów. Nie jest znana swoista odtrutka. Ezomeprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo poddawany dializie. Należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach związanych z zaburzeniami wydzielania kwasu solnego w żołądku, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC05.

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku w wyniku specyficznego, ukierunkowanego mechanizmu działania. Jest on swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka. Obydwa izomery omeprazolu, zarówno R-izomer, jak i S-izomer omeprazolu, mają podobną aktywność farmakodynamiczną.

Mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci czynnej i hamuje aktywność H⁺/K⁺-ATP-azy (pompy protonowej). Ezomeprazol hamuje, zarówno podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu w żołądku.

Działanie farmakodynamiczne

Po doustnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg, początek działania ezomeprazolu następuje w ciągu 1 godziny po jego przyjęciu. Po wielokrotnym przyjmowaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę przez pięć dni, średnie maksymalne wydzielanie kwasu solnego po stymulacji pentagastryną mierzone po 6-7 godzinach po przyjęciu dawki, w piątym dniu przyjmowania było zmniejszone o 90%.

Po pięciu dniach doustnego przyjmowania ezomeprazolu w dawkach 20 mg i 40 mg, wartość pH wewnątrz żołądka utrzymywała się powyżej 4, odpowiednio przez średnio 13 oraz 17 godzin w ciągu doby u pacjentów z objawową chorobą refluksową przełyku (GERD, ang. *Gastroesophageal reflux disease*). Odsetek pacjentów, u których wartość pH wewnątrz żołądka powyżej 4 utrzymywała się przez co najmniej 8, 12 oraz 16 godzin, wynosił dla ezomeprazolu 20 mg odpowiednio 76%, 54% oraz 24%, a dla ezomeprazolu 40 mg - odpowiednio 97%, 92% i 56%.

Wykorzystując pole powierzchni pod krzywą zmian stężenia leku w czasie (AUC) jako parametr zastępczy obrazujący stężenie leku w osoczu, przedstawiono zależność między ekspozycją na lek a hamowaniem wydzielania kwasu solnego.

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 wewnątrz żołądka. 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 niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia ezomeprazolem obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, prawdopodobnie związane ze zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Zmniejszenie kwaśności treści żołądkowej, niezależnie od jego przyczyny, w tym z powodu stosowania inhibitorów pompy protonowej (PPI), zwiększa liczbę bakterii występujących w warunkach prawidłowych w przewodzie pokarmowym. Leczenie PPI może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego, takich jak zakażenia bakteriami z rodzajów *Salmonella* oraz *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych także *Clostridium difficile*.

Skuteczność kliniczna

Wykazano, że ezomeprazol w dawce 20 mg skutecznie leczy często występujące epizody zgagi u pacjentów przyjmujących jedną dawkę na 24 godziny przez 2 tygodnie. W dwóch wieloośrodkowych, randomizowanych, podwójnie zaślepionych, kontrolowanych placebo kluczowych badaniach klinicznych 234 pacjentów z niedawno, często występującymi epizodami zgagi w wywiadzie, leczono ezomeprazolem w dawce 20 mg przez 4 tygodnie. Objawy związane z refluksiem (takie jak zgaga i zarzucanie kwaśnej treści żołądkowej do przełyku), oceniano retrospektywnie przez okres 24 godzin. W obu badaniach ezomeprazol w dawce 20 mg był istotnie lepszy (skuteczniejszy) niż placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego, którym było całkowite ustąpienie zgagi, definiowane jako brak epizodów zgagi w ciągu ostatnich 7 dni przed wizytą końcową (33,9% – 41,6% wobec 11,9% – 13,7% w przypadku placebo) ($p < 0,001$). Drugorzędowy punkt końcowy, czyli całkowite ustąpienie zgagi, definiowany jako brak zgagi w karcie dzienniczka pacjenta w ciągu 7 kolejnych dni, był istotny statystycznie w tygodniu 1. (10,0% – 15,2% wobec 0,9% – 2,4% w przypadku placebo, $p = 0,014$, $p < 0,001$) i w tygodniu 2. (25,2% – 35,7% wobec 3,4% – 9,0% w przypadku placebo, $p < 0,001$).

Inne drugorzędowe punkty końcowe wspierały pierwszorzędowy punkt końcowy, w tym ustąpienie zgagi w tygodniu 1. i 2., odsetek 24-godzinnych okresów bez zgagi w tygodniu 1. i 2., średnią ciężkość zgagi

w tygodniach 1. i 2. oraz czas do pierwszego i utrzymującego się ustąpienia zgagi w okresie 24 godzin i podczas nocy, w porównaniu z placebo. W przybliżeniu 78% pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg zgłaszało pierwsze ustąpienie zgagi w czasie pierwszego tygodnia leczenia w porównaniu z 52% – 58% przyjmujących placebo. Czas do utrzymującego się ustąpienia zgagi, definiowanego jako 7 kolejnych dni zarejestrowanych bez zgagi po raz pierwszy, był znacząco krótszy w grupie pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg (39,7% – 48,7% w dniu 14. wobec 11,0% – 20,2% przyjmujących placebo). Mediana czasu do pierwszego ustąpienia zgagi podczas nocy wynosiła 1 dobę i była istotna statystycznie w jednym badaniu w porównaniu z placebo ($p=0,048$) oraz bliska istotności w innym ($p=0,069$). W 80% nocy nie wystąpiła zgaga we wszystkich okresach czasowych, a w 90% nocy zgaga nie występowała w 2 tygodniu w każdym z badań klinicznych w porównaniu z 72,4% – 78,3% w przypadku placebo. Ocena ustąpienia zgagi według badaczy była spójna z ocenami pacjentów, wykazując istotne statystycznie różnice pomiędzy ezomeprazolem w dawce 20 mg (34,7% – 41,8%) w porównaniu z placebo (8,0% – 11,4%). Badacze stwierdzili także, że w tygodniu 2 leczenia ezomeprazol jest istotnie skuteczniejszy niż placebo w ustępowaniu zarzucania kwaśnej treści żołądkowej do przełyku (58,5% – 63,6%) w porównaniu z placebo (28,3% – 37,4%).

Po ogólnej ocenie leczenia (OTE, ang. *Overall Treatment Evaluation*) pacjentów w tygodniu 2., 78,0% - 80,7% pacjentów przyjmujących ezomeprazol w dawce 20 mg w porównaniu z 72,4% – 78,3% przyjmujących placebo zgłaszało, że ich stan uległ poprawie. Większość z nich oceniła ważność tej poprawy jako „Ważną do Wyjątkowo Ważnej” dla wykonywania przez pacjentów czynności dnia codziennego (79%–86% w tygodniu 2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ezomeprazol jest nietrwały w środowisku kwaśnym i dlatego jest podawany doustnie w postaci powlekanych granulek dojelitowych. W warunkach *in vivo* konwersja do R-izomeru jest nieistotna. Ezomeprazol wchłania się szybko, a maksymalne stężenie ezomeprazolu w osoczu występuje w przybliżeniu po 1-2 godzinach po podaniu. Bezwzględna biodostępność ezomeprazolu wynosi 64% po jednorazowym podaniu dawki 40 mg i zwiększa się do 89% po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Analogiczne wartości dla dawki ezomeprazolu 20 mg wynoszą odpowiednio 50% i 68%. Przyjęcie pokarmu, zarówno opóźnia, jak i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu, choć nie ma to istotnego wpływu na wpływ ezomeprazolu na kwasność treści żołądkowej.

Dystrybucja

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

Metabolizm

Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez izoenzymy cytochromu P450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izoenzymu CYP2C19, który powoduje powstanie hydroksy- oraz desmetylo-metabolitu ezomeprazolu. Pozostała część procesu metabolizmu jest zależna od innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, odpowiedzialnego za powstawanie sulfonu ezomeprazolu, który stanowi główny metabolit ezomeprazolu występujący w osoczu.

Eliminacja

Parametry podane poniżej odzwierciedlają głównie farmakokinetykę u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19, czyli szybko metabolizujących.

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 l/h po podaniu dawki pojedynczej oraz około 9 l/h po wielokrotnym podawaniu dawek leku. Okres półtrwania w fazie eliminacji z osocza wynosi około 1,3

godziny po wielokrotnym podawaniu pojedynczej dawki dobowej. Ezomeprazol jest całkowicie eliminowany z osocza pomiędzy podaniem kolejnych dawek, bez tendencji do kumulacji podczas podawania raz na dobę. Główne metabolity ezomeprazolu nie wywierają żadnego wpływu na wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Prawie 80% dawki doustnej ezomeprazolu jest wydalone w postaci metabolitów w moczu, a pozostała część dawki - z kałem. Mniej niż 1% niezmienionego związku macierzystego znajduje się w moczu.

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka ezomeprazolu była badana w zakresie dawek do 40 mg dwa razy na dobę. Powierzchnia pola pod krzywą zmian stężenia w osoczu w czasie, zwiększa się podczas wielokrotnego podawania dawek ezomeprazolu. Zwiększenie to jest zależne od dawki i skutkuje nieliniowym (większym niż proporcjonalne do dawki) zwiększeniem AUC po wielokrotnym podawaniu leku. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia oraz klirensu ogólnoustrojowego, co prawdopodobnie jest spowodowane hamowaniem izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego metabolit sulfonowy.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby wolno metabolizujące leki

W przybliżeniu $2,9 \pm 1,5\%$ populacji nie ma czynnego izoenzymu CYP2C19; osoby te określane są jako wolno metabolizujące. U tych osób metabolizm ezomeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez enzym CYP3A4. Po wielokrotnym podawaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę średnia powierzchnia pola pod krzywą zmian stężenia w osoczu w czasie była w przybliżeniu o 100% większa u osób wolno metabolizujących niż u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19 (osoby szybko metabolizujące). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były o 60% większe. Te wyniki nie mają znaczenia praktycznego dla dawkowania ezomeprazolu.

Płeć

Po podaniu dawki pojedynczej 40 mg ezomeprazolu średnia powierzchnia pola pod krzywą zmian stężenia leku w osoczu w czasie, jest w przybliżeniu o 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Nie obserwuje się żadnych różnic międzypłciowych po podawaniu wielokrotnym pojedynczych dawek dobowych, w zależności od płci. Te wyniki nie mają znaczenia praktycznego dla dawkowania ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności wątroby

Metabolizm ezomeprazolu u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby może być osłabiony. Szybkość metabolizmu jest zmniejszona u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, co powoduje podwojenie pola powierzchni pod krzywą zmian stężenia ezomeprazolu w osoczu w czasie. Z tego względu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 20 mg. Ezomeprazol lub jego główne metabolity nie wykazują jakiegokolwiek tendencji do kumulacji podczas podawania raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzano badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że nerki są odpowiedzialne za wydalenie metabolitów ezomeprazolu, lecz nie za eliminację związku macierzystego, nie przewiduje się zmian metabolizmu ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci w podeszłym wieku (≥ 65 lat)

Metabolizm ezomeprazolu nie jest istotnie zmieniony u pacjentów w podeszłym wieku (71-80 lat).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, lecz stwierdzone u zwierząt przy poziomie narażenia na lek podobnym do poziomu narażenia na lek w dawkach klinicznych, które mogą mieć znaczenie dla klinicznego stosowania leku zamieszczono poniżej.

W badaniach dotyczących działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach, którym podawano mieszaninę racemiczną, wykazano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w żołądku. Zmiany zaobserwowane u szczurów w żołądku były wynikiem przewlekłej, znacznej hipergastrynemii, wtórnej do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku i obserwuje się je u szczurów po długotrwałym stosowaniu leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Cukrowe ziarenka (zawierające skrobię kukurydzianą i sacharozę)

Metyloceluloza

Talk

Tytanu dwutlenek (E-171)

Glicerolu monostearnian 40-55

Polisorbat-80

Sodu laurylosiarczan

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer

Trietylu cytrynian

Otoczka kapsułki:

Karagen

Potasu chlorek

Żelaza tlenek czerwony (E-172)

Tytanu dwutlenek (E-171)

Hypromeloza

Tusz (zawierający szelak, potasu wodorotlenek i żelaza tlenek czarny (E172)).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Ten produkt leczniczy nie wymaga żadnych specjalnych warunków dotyczących temperatury przechowywania.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Esomeprazol Ortanol jest dostępny w blistrach z folii OPA/Aluminium/PE + środek pochłaniający wilgoć (tlenek wapnia)//Aluminium/PE w tekturowym pudełku.

Wielkości opakowań: 7 i 14 kapsulek dojelitowych twardych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50C
02-672 Warszawa
Polska

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 29031

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO