

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esogasec, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Esogasec, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Esogasec, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera: 20 mg ezomeprazolu (w postaci ezomeprazolu magnezowego dwuwodnego).

Esogasec, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Każda kapsułka dojelitowa twarda zawiera: 40 mg ezomeprazolu (w postaci ezomeprazolu magnezowego dwuwodnego).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda

Esogasec, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Biały, nieprzezroczysty korpus oraz jasnożółte, nieprzezroczyste wieczko zawierające białe lub białawe peletki dojelitowe, które mogą mieć charakterystyczny zapach. Rozmiar kapsułki 3.

Esogasec, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Biały, nieprzezroczysty korpus oraz jasnopomarańczowe, nieprzezroczyste wieczko zawierające białe lub białawe peletki dojelitowe, które mogą mieć charakterystyczny zapach. Rozmiar kapsułki 1.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esogasec kapsułki jest wskazany u dorosłych:

*W chorobie refluksowej przełyku (ang. GERD)*

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- stosowanie długotrwałe w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

*W połączeniu z innymi produktami w odpowiednich schematach 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*

*U pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe leczenie NLPZ*

- w leczeniu wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ

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

*W przedłużonym leczeniu po terapii dożylniej rozpoczynającej leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych.*

*W leczeniu zespołu Zollingera–Ellisona.*

Produkt leczniczy Esogasec, kapsułki jest wskazany u młodzieży w wieku powyżej 12 roku życia:

*W chorobie refluksowej przełyku (GERD)*

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- stosowanie długotrwałe w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

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

## **4.2 Dawkowanie i sposób podawania**

### **Dawkowanie**

#### Dorośli

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- *leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku*  
40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.  
U pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku lub u których objawy utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie.
- *stosowanie długotrwałe w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku*  
20 mg raz na dobę.
- *leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)*  
20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. U pacjentów, u których objawy ustępują po 4 tygodniach, należy zweryfikować diagnozę. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować produkt w dawce 20 mg raz na dobę. W razie konieczności, u pacjentów dorosłych może być stosowana doraźnie dawka 20 mg raz na dobę. U pacjentów leczonych NLPZ, u których występuje ryzyko wrzodów żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się podawania doraźnego w razie nawrotu dolegliwości.

W połączeniu 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 dwa razy na dobę przez 7 dni.

U pacjentów, u których konieczne jest długotrwałe leczenie NLPZ

- *leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ*  
Zwykle stosowana dawka to 20 mg 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 raz na dobę.

*Przedłużone leczenie po terapii dożylniej rozpoczynającej leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych*

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po terapii dożylniej rozpoczynającej leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych.

*Leczenie zespołu Zollingera–Ellisona*

Zalecana dawka początkowa to 40 mg ezomeprazolu dwa razy na dobę. Następnie dawkowanie należy ustalić indywidualnie, a leczenie kontynuować tak długo, jak istnieją wskazania kliniczne. Z badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów dawki dobowe od 80 mg do 160 mg ezomeprazolu są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podzielić i podawać dwa razy na dobę.

*Szczególne grupy pacjentów*

**Zaburzenia czynności nerek**

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

**Zaburzenia czynności wątroby**

U pacjentów z małą do umiarkowanej niewydolnością wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy podawać dawki większej niż maksymalna dobową dawka ezomeprazolu, która wynosi 20 mg (patrz punkt 5.2).

**Pacjenci w podeszłym wieku**

Nie jest konieczna zmiana dawki u pacjentów w wieku podeszłym.

**Dzieci i młodzież**

*Młodzież w wieku powyżej 12 lat*

*Choroba refluksowa przełyku (GERD)*

- *leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku*  
40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.  
U pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku lub u których objawy utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie.
- *stosowanie długotrwale w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku*  
20 mg raz na dobę.
- *leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)*  
20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. U pacjentów, u których objawy nie ustępują po 4 tygodniach, należy zweryfikować diagnozę. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować produkt leczniczy w dawce 20 mg raz na dobę.

*Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez Helicobacter pylori*

Przy wyborze odpowiedniego leczenia skojarzonego należy uwzględnić oficjalne krajowe, regionalne i lokalne wytyczne dotyczące oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale niekiedy do 14 dni) oraz właściwego stosowania leków przeciwbakteryjnych. Leczenie powinno przebiegać pod kontrolą specjalisty.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

| Masa ciała | Dawkowanie                                                                                                                                                                        |
|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30-40 kg   | W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: ezomeprazol 20 mg, amoksycylina 750 mg i klarytromycyna w dawce 7,5 mg/kg masy ciała, każdy podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień. |
| > 40 kg    | W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: ezomeprazol 20 mg, amoksycylina 1 g i klarytromycyna 500 mg, każdy podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień.                          |

#### Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produktu leczniczego Esogasec nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie ma odpowiednich danych.

#### Sposób podawania

Kapsułki należy połykać w całości i popijać płynem. Nie należy ich żuć ani kruszyć.

W razie trudności z połykaniem, kapsułkę można otworzyć i rozpuścić jej zawartość w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy wykorzystywać żadnego innego płynu, ponieważ otoczka dojelitowa może zostać uszkodzona. Roztwór z peletkami należy wymieszać i wypić od razu lub w ciągu 5 minut od przygotowania. Wypłukać, wlewając wodę do połowy szklanki, zamieszać i wypić. Nie należy żuć ani kruszyć peletek.

W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połykać, kapsułki można otworzyć, a peletki wymieszać z wodą niegazowaną i podać przez sondę żołądkową. Ważne jest, aby dokładnie sprawdzić, czy wybrana strzykawka i sonda są odpowiednie. Instrukcje dotyczące przygotowania i podawania znajdują się w punkcie 6.6.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (takich jak: znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi, smoliste stolce) oraz kiedy podejrzewa się występowanie wrzodu żołądka lub go stwierdzono, należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, ponieważ podawanie ezomeprazolu może łagodzić objawy i opóźnić rozpoznanie.

#### Długotrwałe stosowanie

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

#### Leczenie doraźne

W przypadku przepisania produktu do stosowania doraźnie, należy poinformować pacjenta o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli charakter dolegliwości ulegnie zmianie.

#### Eradykacja *Helicobacter pylori*

W leczeniu mającym na celu wyeliminowanie zakażenia *Helicobacter pylori* należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech stosowanych produktów leczniczych. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem izoenzymu CYP3A4. Należy wziąć pod uwagę możliwe przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny w leczeniu trzema produktami, jeżeli pacjent przyjmuje jednocześnie inne leki metabolizowane przez izoenzym CYP3A4, jak np. cyzapryd.

#### Zakażenia przewodu pokarmowego

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może w niewielkim stopniu zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego, na przykład przez *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

#### Wchłanianie witaminy B12

Podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu żołądkowego, ezomeprazol może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalamina) wskutek hipo- lub achlorohydrii. Należy to uwzględnić w przypadku pacjentów, u których zapasy w organizmie są zmniejszone lub występują czynniki ryzyka zmniejszenia wchłaniania witaminy B12 w przypadku długotrwałego podawania leku.

#### Hipomagnezemia

W przypadku pacjentów, którym podawano inhibitory pompy protonowej (PPI), takie jak na przykład ezomeprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok, donoszono o ciężkiej hipomagnezemii. Mogą występować poważne objawy hipomagnezemii, takie jak: zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i niemierność komorowa, jednak początek choroby może być podstępny i nie zostać stwierdzony. U większości pacjentów stan w przypadku hipomagnezemii poprawił się po uzupełnieniu magnezu i odstawieniu PPI. W przypadku pacjentów, u których leczenie może być długotrwałe lub przyjmujących PPI z digoksyną lub lekami, które mogą powodować hipomagnezemię (np. leki moczopędne), pracownik służby zdrowia powinien rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem podawania PPI i okresowo podczas leczenia.

#### Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie jeśli są stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (>1 rok) mogą w umiarkowanym stopniu zwiększać ryzyko złamania kości udowej, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub jeśli występują inne istotne czynniki ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej (PPI) mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań o 10-40 %. Część tej wartości może wynikać z występowania innych czynników ryzyka. Postępowanie w przypadku pacjentów z ryzykiem osteoporozy powinno być zgodne z aktualnymi wytycznymi klinicznymi; podaż witaminy D i wapnia powinna być odpowiednia.

#### Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (SCLE)

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

#### Stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Nie zaleca się jednoczesnego podawania ezomeprazolu i atazanawiru (patrz punkt 4.5). Jeśli lekarz uzna, że jednoczesne podawanie atazanawiru i inhibitora pompy protonowej jest niezbędne, zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną w przypadku zwiększania dawki atazanawiru do 400 mg z 100 mg rytonawiru. Nie należy podawać dawki większej niż 20 mg ezomeprazolu.

Ezomeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Rozpoczynając lub kończąc podawanie ezomeprazolu, należy uwzględnić możliwość interakcji z produktami metabolizowanymi przez CYP2C19. Stwierdzono interakcje między kłopidogrelem a omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie tych interakcji nie zostało ustalone. W celu zachowania ostrożności nie zaleca się jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i kłopidogrelu.

Stosując ezomeprazol doraźnie, należy zwrócić uwagę na zmienne stężenie ezomeprazolu w osoczu i związane z tym możliwe interakcje z innymi lekami, patrz punkt 4.5.

#### Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARs)

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 rozplywna martwica naskórka (*ang. toxic epidermal*

*necrolysis, TEN*), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (*DRESS*), które mogą zagrażać życiu lub spowodować zgon, zgłaszano bardzo rzadko w związku z leczeniem esomeprazolem.

Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ciężkiej reakcji skórnej 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/ściśłą kontrolą. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje typu EM/SJS/TEN/DRESS, nie należy wznowiać stosowania leku po ustąpieniu działań niepożądanych.

#### Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie ezomeprazolem na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

#### Produkt leczniczy Esogasec zawiera sól

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

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

#### Wpływ ezomeprazolu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

##### *Inhibitory proteazy*

Stwierdzono, że omeprazol reaguje z niektórymi inhibitorami proteaz. Kliniczne znaczenie i mechanizm, poza zgłoszonymi przypadkami takich interakcji, nie zostały dokładnie poznane. Zwiększenie pH soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może wpływać na wchłanianie inhibitorów proteaz. Możliwe są również inne interakcje powodowane hamowaniem działania izoenzymu CYP2C19.

W przypadku stosowania atazanawiru i nelfinawiru stwierdzono zmniejszenie ich stężenia w surowicy podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem, dlatego też ich jednoczesne stosowanie nie jest zalecane. Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 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 (20 mg na dobę) z atazanawirem 400 mg/rytonawirem 100 mg zdrowym ochotnikom powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o ok. 30% w porównaniu z ekspozycją zaobserwowaną w przypadku atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg na dobę bez omeprazolu 20 mg na dobę. Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg na dobę) zmniejsza średnie pole powierzchni pod krzywą (AUC) nelfinawiru, a także  $C_{max}$  i  $C_{min}$  o 36-39% oraz średnie AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  dla farmakologicznie aktywnego metabolitu M8 o 75-92%. Ze względu na podobne skutki farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu oraz ezomeprazolu, jednoczesne podawanie ezomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), natomiast jednoczesne stosowanie nelfinawiru z ezomeprazolem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

### *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 monitorowanie stężeń takrolimusu, także czynności nerek, (klirensu kreatyniny) i dostosowanie dawkowania takrolimusu zależnie od potrzeb.

### Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku podczas leczenia ezomeprazolem i innymi lekami PPI może wpływać na zmniejszenie lub zwiększenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od odczynu pH soku żołądkowego. Podobnie jak podczas stosowania innych produktów zmniejszających wydzielanie kwasu w żołądku, podczas leczenia ezomeprazolem może się zmniejszać wchłanianie ketokonazolu, itraconazolu i erlotynibu, natomiast wchłanianie digoksyny może się zwiększyć. Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny osobom zdrowym zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u dwóch z 10 osób). Rzadko donoszono o przypadkach toksyczności digoksyny. Należy jednak zachować ostrożność, jeśli podaje się duże dawki ezomeprazolu pacjentom w podeszłym wieku. Należy wówczas zwiększyć nadzór nad leczeniem digoksyną.

### Leki metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność głównego enzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm - CYP2C19. Podawanie ezomeprazolu równocześnie z produktami metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu i w związku z tym konieczność zmniejszenia dawek tych leków. Należy to rozpatrzyć szczególnie w przypadku pacjentów stosujących ezomeprazol doraźnie.

### *Diazepam*

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

### *Fenytoina*

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

### *Worykonazol*

Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) i worykonazolu (substratu dla CYP2C19) zwiększało  $C_{max}$  oraz  $AUC_{\tau}$  odpowiednio o 15% i 41%.

### *Cylostazol*

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

### *Cyzapryd*

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

### *Warfaryna*

W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania ezomeprazolu w dawce 40 mg na dobę u pacjentów leczonych warfaryną, wartości czasu krzepnięcia były w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak po wprowadzeniu ezomeprazolu do obrotu zaobserwowano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany). W związku z tym zaleca się kontrolowanie współczynnika w trakcie rozpoczynania i kończenia podawania ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną i innymi pochodnymi kumaryny.

### *Klopidogrel*

Wyniki badań z udziałem zdrowych ochotników wykazały farmakokinetyczno (PK)/farmakodynamiczne (PD) interakcje pomiędzy klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg/dobowa dawka podtrzymująca 75 mg) a ezomeprazolem (40 mg na dobę podawanym doustnie), co skutkuje obniżeniem ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu średnio o 40% oraz prowadzącej do obniżenia maksymalnego zahamowania (indukowanej ADP) agregacji płytek średnio o 14%.

W badaniu klinicznym z udziałem zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu niemal o 40 %, gdy klopidogrel podawano w skojarzeniu ze stałą dawką ezomeprazolu 20 mg i kwasu acetylosalicylowego (ASA) 81 mg, w porównaniu z ekspozycją na klopidogrel w monoterapii.

Maksymalne hamowanie wywołanej przez ADP agregacji płytek u tych pacjentów było jednak takie samo w grupie otrzymującej klopidogrel w monoterapii i w grupie otrzymującej klopidogrel w skojarzeniu (ezomeprazol + ASA).

Dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji farmakokinetycznej/farmakodynamicznej ezomeprazolu w zakresie ciężkich zdarzeń ze strony układu krążenia, pochodzące zarówno z badań obserwacyjnych, jak i klinicznych są niespójne. Ze względów bezpieczeństwa nie należy stosować klopidogrelu w skojarzeniu.

### Produkty lecznicze, które nie wykazują klinicznie istotnych interakcji

#### *Amoksycylina oraz chinidyna*

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

#### *Naproksen lub rofekoksyb*

W krótkotrwałych badaniach klinicznych oceniających jednoczesne zastosowanie ezomeprazolu i naproksenu lub rofekoksybu, nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

### Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ezomeprazolu

#### *Produkty lecznicze hamujące CYP2C19 i (lub) CYP3A4*

Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z lekiem hamującym CYP3A4 (klarytromycyną w dawce 500 mg dwa razy na dobę) powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol (AUC). Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z lekami hamującymi jednocześnie enzymy CYP3A4 i CYP2C19 może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, worykonazol, zwiększał AUC<sub>τ</sub> ezomeprazolu o 280%. Nie ma konieczności rutynowego dostosowania dawki leku w opisanych sytuacjach. Należy jednak rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, u których wskazane jest długotrwałe leczenie.

#### *Produkty lecznicze indukujące CYP2C19 i (lub) CYP3A4*

Leki znane z działania indukującego izoenzymy CYP2C19 i (lub) CYP3A4 (np. ryfampicyna i dziurawiec) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie jego metabolizmu.

## *Dzieci i młodzież*

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

### **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 wywołuje on uszkodzenia płodu i nie ma szkodliwego wpływu na jego rozwój. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka 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.

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).

#### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka kobiet karmiących piersią. 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. Działania niepożądane, takie 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**

#### Charakterystyka 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

W trakcie badań klinicznych ezomeprazolu oraz po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowano lub podejrzewano wystąpienie wymienionych poniżej działań niepożądanych. 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 ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\,000$  do  $< 1/1000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\,000$ ), oraz nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasyfikacja układów i narządów                                | Częstość          | Działania niepożądane                                                                                       |
|----------------------------------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego                             | Rzadko            | Leukopenia, trombocytopenia                                                                                 |
|                                                                | Bardzo rzadko     | Agranulocytoza, pancytopenia                                                                                |
| Zaburzenia układu immunologicznego                             | Rzadko            | Reakcje nadwrażliwości, np.: gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs              |
| Zaburzenia metabolizmu i odżywiania                            | Niezbyt często    | Obrzęki obwodowe                                                                                            |
|                                                                | Rzadko            | Hiponatremia                                                                                                |
|                                                                | Częstość nieznana | Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4.), ciężka hipomagnezemia może być skorelowana z hipokalcemią                |
| Zaburzenia psychiczne                                          | Niezbyt często    | Bezsenna                                                                                                    |
|                                                                | Rzadko            | Pobudzenie, splątanie, depresja                                                                             |
|                                                                | Bardzo rzadko     | Agresja, omamy                                                                                              |
| Zaburzenia układu nerwowego                                    | Często            | Bóle głowy                                                                                                  |
|                                                                | Niezbyt często    | Zawroty głowy, parestezje, senność                                                                          |
|                                                                | Rzadko            | Zaburzenia smaku                                                                                            |
| Zaburzenia oka                                                 | Rzadko            | Niewyraźne widzenie                                                                                         |
| Zaburzenia ucha i błędnika                                     | Niezbyt często    | Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego                                                                      |
| Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia | Rzadko            | Skurcz oskrzeli                                                                                             |
| Zaburzenia żołądka i jelit                                     | Często            | Bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)                  |
|                                                                | Niezbyt często    | Suchość w jamie ustnej                                                                                      |
|                                                                | Rzadko            | Zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego                                                       |
|                                                                | Częstość nieznana | Mikroskopowe zapalenie jelita grubego                                                                       |
| Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych                           | Niezbyt często    | Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych                                                                    |
|                                                                | Rzadko            | Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez                                                                       |
|                                                                | Bardzo rzadko     | Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby                      |
| Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej                           | Niezbyt często    | Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka                                                                  |
|                                                                | Rzadko            | Łysienie, nadwrażliwość na światło                                                                          |
|                                                                | Bardzo rzadko     | Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka (ang. TEN), reakcja |

| Klasyfikacja układów i narządów                   | Częstość          | Działania niepożądane                                                                                                           |
|---------------------------------------------------|-------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                   |                   | polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. <i>Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms</i> , DRESS) |
|                                                   | Częstość nieznana | Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).                                                                |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | Niezbyt często    | Złamanie kości udowej, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4.)                                                             |
|                                                   | Rzadko            | Bóle stawów, bóle mięśni                                                                                                        |
|                                                   | Bardzo rzadko     | Oslabienie siły mięśniowej                                                                                                      |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych                 | Bardzo rzadko     | Śródmiąższowe zapalenie nerek; u niektórych pacjentów zgłaszano jednocześnie niewydolność nerek                                 |
| Zaburzenia układu rozrodczego i piersi            | Bardzo rzadko     | Ginekomastia                                                                                                                    |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania       | Rzadko            | Złe samopoczucie, nadmierna 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**

Dane dotyczące zamierzonego przedawkowania są ograniczone. Po dawce 280 mg ezomeprazolu obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały żadnych niepokojących objawów. Nie jest znana odtrutka specyficzna dla ezomeprazolu. Ezomeprazol bardzo silnie wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo eliminowany z organizmu podczas dializy. Tak jak w każdym przypadku przedawkowania, konieczne jest zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach związanych z nadmierną kwasowością soku żołądkowego, inhibitory pompy protonowej  
Kod ATC: A02BC05

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu, swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka; zmniejsza wydzielanie kwasu w żołądku poprzez swoisty

mechanizm ukierunkowanego działania. Właściwości farmakodynamiczne obydwu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

#### 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 - hamuje zarówno podstawowe, jak i stymulowane wydzielanie kwasu żołądkowego.

#### Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Wygojenie refluksowego zapalenia błony śluzowej przełyku uzyskuje się u około 78% pacjentów leczonych przez 4 tygodnie ezomeprazolem w dawce 40 mg i u 93% pacjentów po 8 tygodniach leczenia.

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 *Helicobacter pylori*, nie ma konieczności jednoczesnego stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu w celu wyleczenia wrzodu oraz ustąpienia objawów.

W randomizowanym badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą kontrolowaną placebo, pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem wrzodu trawiennego, scharakteryzowani jako Forrest 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 we wlewie dożylnym 80 mg ezomeprazolu przez 30 minut, a następnie wlew ciągły 8 mg w ciągu godziny lub placebo przez okres 72 godzin. Po początkowym okresie 72 godzin wszyscy pacjenci otrzymali w badaniu otwartym 40 mg ezomeprazolu doustnie przez 27 dni w celu zahamowania wydzielania kwasu. Ponowne krwawienie w ciągu 3 dni wystąpiło u 5,9% pacjentów z grupy leczonej ezomeprazolem i 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 leczonych placebo – 13,6%.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych.

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

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

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

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego powodowana przez różne czynniki, w tym inhibitory pompy protonowej, powoduje zwiększenie ilości bakterii naturalnie obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie inhibitorami pompy protonowej może w niewielkim stopniu zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego, na przykład przez *Salmonella* i *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych ewentualnie również przez *Clostridium difficile*.

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

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

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

#### Dzieci i młodzież

Podczas badania prowadzonego u dzieci i młodzieży z refluksem żołądkowo-przełykowym (GERD) (w wieku od <1 roku do 17 lat) otrzymujących długotrwałe leczenie inhibitorami pompy protonowej, u 61% dzieci rozwinęła się hiperplazja niskiego stopnia komórek ECL bez znanego znaczenia klinicznego i bez zanikowego zapalenia żołądka lub rakowiaka.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

#### Wchłanianie

Ezomeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu, dlatego jest podawany doustnie w postaci peletek odpornych na działanie kwasu żołądkowego. Konwersja do izomeru R *in vivo* jest minimalna. Ezomeprazol jest szybko wchłaniany. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 1-2 godzinach 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%.

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

#### Dystrybucja

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

#### Metabolizm

Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P-450 (CYP), głównie za pośrednictwem polimorficznej postaci izomeru CYP2C19, biorącego udział w przemianie ezomeprazolu do hydroksylowanych i demetylowanych metabolitów. Pozostała część leku jest metabolizowana przez inny specyficzny izoenzym - CYP3A4, odpowiedzialny za powstawanie sulfonowej pochodnej ezomeprazolu, będącej głównym metabolitem w osoczu.

#### Eliminacja

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

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

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

#### Liniiowość lub nieliniiowość

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 powoduje większe niż proporcjonalne do dawki zwiększenie AUC po podaniu wielokrotnym. Ta zależność od dawki i czasu wynika ze zmniejszonego efektu pierwszego przejścia oraz zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego, spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem enzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego sulfonowany metabolit.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Osoby wolno metabolizujące leki*

Około  $2,9 \pm 1,5\%$  populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących, czyli czynny enzym CYP2C19 u nich nie występuje. U tych pacjentów metabolizm ezomeprazolu przebiega prawdopodobnie głównie z udziałem CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, u pacjentów wolno metabolizujących, powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia od czasu była około 100% większa niż u pacjentów szybko metabolizujących z czynnym enzymem CYP2C19. Średnie stężenie w osoczu było większe o około 60%. Te wyniki nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

##### *Płeć*

Zaobserwowano, że po podaniu pojedynczej dawki 40 mg ezomeprazolu średnie pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia w osoczu od czasu jest około 30% większe u kobiet niż u mężczyzn. Takiej zależności nie zaobserwowano po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Te wyniki nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

U pacjentów z małą do umiarkowanej niewydolnością wątroby metabolizm ezomeprazolu może być spowolniony. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby szybkość metabolizmu zmniejsza się, czego skutkiem jest 2-krotne zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu. W związku z tym maksymalna dawka, której nie należy przekraczać u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby wynosi 20 mg na dobę. Podczas podawania raz na dobę nie obserwowano kumulacji ezomeprazolu i jego głównych metabolitów.

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie prowadzono badań u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ponieważ wydalanie metabolitów ezomeprazolu następuje w nerkach, ale nie dotyczy to samego ezomeprazolu, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie ezomeprazolu.

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

U pacjentów w podeszłym wieku (71-80 lat) metabolizm ezomeprazolu nie ulega znaczącym zmianom.

##### *Dzieci i młodzież*

*Młodzież w wieku 12-18 lat:*

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

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

Dane niekliniczne 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 nieobserwowane w badaniach klinicznych, lecz stwierdzone u zwierząt przy poziomie narażenia na lek podobnym do poziomu narażenia na lek w dawkach klinicznych, a 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 te 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:

##### *Surowe peletki:*

Karagen  
Celuloza mikrokrystaliczna  
Mannitol  
Sodu wodorotlenek  
Sodu wodorowęglan

##### *Otoczka izolacyjna:*

Alkoholu poliwinylowego i PEG kopolimer  
Sodu wodorotlenek  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Krzemionka koloidalna uwodniona

##### *Otoczka dojelitowa:*

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), typ A  
Trietylu cytrynian  
Talk  
Tytanu dwutlenek (E 171)

#### Osłonka kapsułki - wieczko:

Żelatyna  
Tytanu dwutlenek (E 171)  
Żelaza tlenek żółty (E 172)  
Żelaza tlenek czerwony (E 172) – tylko dla 40 mg  
Woda oczyszczona

#### Osłonka kapsułki - korpus:

Żelatyna

Tytanu dwutlenek (E 171)  
Woda oczyszczona

## **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

## **6.3 Okres ważności**

3 lata.

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

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Butelkę przechowywać szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

Blister przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

## **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Butelki z HDPE z zakrętką z PP zawierającą środek pochłaniający wilgoć, w tekturowym pudełku lub blistry Aluminium/Aluminium.

Wielkości opakowań:

14, 28 i 56 kapsułek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Brak specjalnych wymagań.

Podawanie przez sondę żołądkową

Peletki należy podawać za pomocą sondy żołądkowej o średnicy co najmniej FR15 i z bocznym ujściem. Po rozprowadzeniu w wodzie niegazowanej peletki należy natychmiast wstrzyknąć.

**Podawanie przez sondę żołądkową nie powinno trwać dłużej niż 5 minut.**

1. Otworzyć kapsułkę i wysypać peletki do odpowiedniej strzykawki, a następnie napełnić strzykawkę około 25 ml wody i około 5 ml powietrza. W przypadku niektórych sond konieczne jest rozprowadzenie w 50 ml wody, aby zapobiec zatkaniu przez granulki.
2. Natychmiast wstrząsnąć strzykawką, aby równomiernie rozprowadzić peletki w całej zawieszynie.
3. Trzymać strzykawkę końcówką do góry i sprawdzić, czy nie jest zatkana.
4. Podłączyć strzykawkę do sondy, utrzymując powyższą pozycję.
5. Wstrząsnąć strzykawką i ustawić ją końcówką skierowaną w dół. Natychmiast wstrzyknąć 5-10 ml do sondy. Po wstrzyknięciu odwrócić strzykawkę i wstrząsnąć (strzykawka musi być trzymana końcówką skierowaną do góry, aby uniknąć zatkania).
6. Obrócić strzykawkę końcówką w dół i natychmiast wstrzyknąć kolejne 5-10 ml do sondy. Powtarzać tę procedurę, aż strzykawka będzie pusta.
7. Napełnić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza i powtórzyć krok 5, jeśli to konieczne, aby zmyć osad pozostały w strzykawce. W przypadku niektórych sond potrzebne jest 50 ml wody.

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

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Straße 8-10  
13435 Berlin  
Niemcy

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

20 mg:  
Pozwolenie numer 20632

40 mg:  
Pozwolenie numer 20633

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.10.2012 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.08.2018 r.

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

październik 2025