

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esopol, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mg esomeprazolu (w postaci esomeprazolu sodowego).

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:

Każda fiolka zawiera około 3,28 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / do infuzji

Porowaty proszek barwy białej do prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Esopol, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań / infuzji, jest wskazany u:

Dorośli

- w hamowaniu wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe, w sytuacjach takich jak:
 - choroba refluksowa przełyku (ang. *gastroesophageal reflux disease*, GERD) u pacjentów z zapaleniem przełyku i (lub) ciężkimi objawami refluksu,
 - leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ),
 - zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka.
- w zapobieganiu nawrotom krwawienia po leczeniu endoskopowym z powodu ostrego krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy.

Dzieci i młodzież w wieku od 1 do 18 lat

- w hamowaniu wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe, w sytuacjach takich jak:
 - choroba refluksowa przełyku (GERD) u pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku z nadżerkami i (lub) ciężkimi objawami refluksu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Hamowanie wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe

U pacjentów, którzy nie mogą przyjmować esomeprazolu doustnie, można stosować leczenie parenteralne w dawce 20 mg do 40 mg raz na dobę. U pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku

należy stosować dawkę 40 mg raz na dobę. Pacjentom leczonym z powodu objawowego refluksu żołądkowo-przełykowego należy podawać 20 mg raz na dobę.

U pacjentów leczonych z powodu wrzodów żołądka związanych z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, zazwyczaj stosowaną dawką jest 20 mg raz na dobę. U pacjentów z grupy ryzyka, w celu zapobiegania wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, należy stosować dawkę 20 mg raz na dobę.

Leczenie dożylnie zazwyczaj trwa krótko i należy jak najszybciej rozpocząć leczenie doustne.

Zapobieganie nawrotom krwawienia po leczeniu endoskopowym z powodu ostrego krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy

Po leczeniu endoskopowym ostrego krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy, należy podać 80 mg esomeprazolu we wlewie trwającym 30 minut, a następnie prowadzić ciągłą infuzję przez 3 dni (72 godziny) w dawce 8 mg/godzinę.

Po leczeniu dożylnym należy kontynuować doustne leczenie hamujące wydzielanie kwasu solnego.

Sposób podawania

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcie

Dawka 40 mg

5 ml przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty.

Dawka 20 mg

2,5 ml lub połowę przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty. Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

Infuzja

Dawka 40 mg

Przygotowany roztwór należy podać we wlewie dożylnym trwającym 10 do 30 minut.

Dawka 20 mg

Połowę przygotowanego roztworu należy podać we wlewie dożylnym trwającym 10 do 30 minut. Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

Dawka 80 mg podana w krótkotrwałym wlewie

Przygotowany roztwór należy podać w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 30 minut.

Dawka 8 mg/godzinę

Przygotowany roztwór należy podać w ciągłym wlewie dożylnym trwającym 71,5 godziny (szybkość wlewu powinna wynosić 8 mg/godzinę. Patrz punkt 6.3 „Okres ważności po rozpuszczeniu”).

Szczególne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu u pacjentów z niewydolnością nerek. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania produktu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Choroba refluksowa przełyku: Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu u pacjentów z łagodną do umiarkowanej niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować maksymalnej dawki dobowej większej niż 20 mg (patrz punkt 5.2).

Krwawienie z wrzodu: Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, po podaniu

80 mg produktu Esopol w krótkotrwałym wlewie, wystarczające może być podawanie wlewu dożylnego przez 71,5 godziny w dawce 4 mg/godzinę (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego u pacjentów w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie

Dzieci i młodzież (od 1 do 18 lat)

Hamowanie wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe

U pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku (GERD), którzy nie mogą przyjmować esomeprazolu doustnie, można stosować leczenie pozajelitowe raz na dobę jako część pełnego leczenia GERD (patrz dawki w tabeli poniżej).

Leczenie dożylne zazwyczaj trwa krótko i należy jak najszybciej rozpocząć leczenie doustne.

Zalecane dawki esomeprazolu do podawania dożylnego

Grupa wiekowa	Leczenie refluksowego zapalenia przełyku z nadżerkami	Leczenie objawowe GERD
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 rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Wstrzyknięcie

Dawka 40 mg

5 ml przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty.

Dawka 20 mg

2,5 ml lub połowę przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

Dawka 10 mg

1,25 ml przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

Infuzja

Dawka 40 mg

Przygotowany roztwór należy podać we wlewie dożylnym trwającym od 10 do 30 minut.

Dawka 20 mg

Połowę przygotowanego roztworu należy podać we wlewie dożylnym trwającym od 10 do 30 minut. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

Dawka 10 mg

Jedną czwartą przygotowanego roztworu należy podać we wlewie dożylnym trwającym od 10 do 30 minut. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu należy wyrzucić.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Zakażenia przewodu pokarmowego

Leczenie lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażenia przewodu pokarmowego bakteriami z rodzaju *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Wchłanianie witaminy B₁₂

Esomperazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego w żołądku, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi zapasami witaminy B₁₂ w organizmie lub istniejącymi czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania witaminy B₁₂ podczas długotrwałej terapii.

Jednoczesne podawanie z innymi lekami

Jednoczesne podawanie esomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli nie można uniknąć jednoczesnego podania atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, niezbędny jest ścisły nadzór nad pacjentem w połączeniu ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg i 100 mg rytonawiru. Nie należy stosować dawki esomeprazolu większej niż 20 mg.

Esomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C19 przy rozpoczynaniu lub zakończeniu leczenia esomeprazolem. Odnotowano wystąpienie interakcji pomiędzy klopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Jako środek ostrożności należy unikać jednoczesnego stosowania esomeprazolu i klopidogrelu.

Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz w długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększać ryzyko występowania złamań kości biodrowej, kości nadgarstka i kręgosłupa, szczególnie u osób w podeszłym wieku lub u pacjentów z innymi rozpoznanymi czynnikami ryzyka. Wyniki przeprowadzonych badań wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać ogólne ryzyko złamań na poziomie 10-40%. Może być to również spowodowane innymi czynnikami ryzyka. Pacjenci z ryzykiem wystąpienia osteoporozy powinni otrzymać opiekę zgodnie z obecnymi wytycznymi klinicznymi oraz powinni przyjmować odpowiednią dawkę witaminy D oraz wapnia.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. *proton pump inhibitors*, PPI), jak esomeprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezemia zmniejszyła się po uzupełnieniu niedoborów magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej.

U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub przyjmujących inhibitory pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi produktami leczniczymi mogącymi wywołać hipomagnezmię (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

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 Esopol. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie Esopol 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.

Sód

Produkt zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu w każdej fiołce, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ esomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych produktów leczniczych

Inhibitory proteaz

Zgłaszano przypadki interakcji omeprazolu z niektórymi lekami przeciwvirusowymi. Znaczenie kliniczne oraz mechanizm tej interakcji nie zawsze został poznany. Zwiększenie pH podczas stosowania omeprazolu może zmieniać wchłanianie niektórych inhibitorów proteazy. Inny możliwy mechanizm działania to hamowanie aktywności CYP2C19. W przypadku atazanawiru i nelfinawiru, podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem, obserwowano zmniejszenie stężenia tych leków, dlatego nie zaleca się ich jednoczesnego stosowania. U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) oraz atazanawiru (w dawce 300 mg) i rytonawiru (w dawce 100 mg) powodowało znaczące zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie AUC, C_{max} i C_{min} mniej więcej o 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie wyrównywało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir.

U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) oraz atazanawiru (w dawce 400 mg) z rytonawirem (w dawce 100 mg), powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir mniej więcej o 30% w porównaniu z ekspozycją po podawaniu atazanawiru (w dawce 300 mg) z rytonawirem (w dawce 100 mg) bez podawania omeprazolu. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg na dobę) powodowało zmniejszenie ekspozycji na nelfinawir (zmniejszenie AUC, C_{max} i C_{min} mniej więcej o 36 do 39%) oraz farmakologicznie czynny metabolit M8 (zmniejszenie o 75 do 92%).

Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i esomeprazolu, nie jest wskazane jednoczesne stosowanie esomeprazolu i atazanawiru (patrz punkt 4.4) oraz nie należy stosować jednocześnie esomeprazolu i nelfinawiru (patrz punkt 4.3).

W przypadku sakwinawiru, podawanego z rytonawirem, obserwowano zwiększenie jego stężenia (80 do 100%) przy jednoczesnym podawaniu z omeprazolem (w dawce 40 mg na dobę). Podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) nie wpływało na ekspozycję na darunawir (podawany jednocześnie z rytonawirem) i amprenawir (podawany jednocześnie z rytonawirem). Podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) nie wpływało na ekspozycję na amprenawir (podawany jednocześnie z rytonawirem lub bez niego). Podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg na dobę) nie wpływało na ekspozycję na lopinawir (podawany jednocześnie z rytonawirem).

Metotreksat

U niektórych pacjentów stwierdzano zwiększenie stężenia metotreksatu podczas jednoczesnego podawania z lekami z grupy PPI. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie czasowego wstrzymania stosowania esomeprazolu.

Takrolimus

W przypadku podawania esomeprazolu z takrolimusem obserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy krwi. Należy kontrolować stężenie takrolimusu w surowicy oraz czynność nerek (klirens kreatyniny) i w razie konieczności dostosować dawkę takrolimusu.

Leki, których wchłanianie jest zależne od pH

Podczas leczenia esomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej supresja kwasu solnego w żołądku może prowadzić do zmniejszenia lub zwiększenia wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego. Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku, wchłanianie takich leków, jak ketokonazol, itrakonazol i erlotynib może być zmniejszone, natomiast wchłanianie digoksyny może być zwiększone podczas stosowania esomeprazolu. Jednoczesne stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg na dobę oraz digoksyny u zdrowych osób zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u 2 na 10 osób). Objawy toksyczności digoksyny były zgłaszane rzadko. Jednakże, w przypadku podawania esomeprazolu w dużych dawkach pacjentom w podeszłym wieku należy zachować ostrożność. W takich przypadkach należy kontrolować terapeutyczne działanie digoksyny.

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C19

Esomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego esomeprazol. Podawanie esomeprazolu jednocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten enzym, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Konieczne może być w związku z tym zmniejszenie dawek tych produktów leczniczych. Nie prowadzono badań interakcji *in vivo* po zastosowaniu dużych dawek (80 mg + 8 mg/godzinę) produktu dożylnie. Wpływ esomeprazolu na leki metabolizowane przez CYP2C19 może być większy podczas stosowania dożylnego, dlatego należy ściśle kontrolować czy u pacjentów występują działania niepożądane podczas 3-dniowego okresu podawania leku dożylnie.

Diazepam

Jednoczesne podanie doustne esomeprazolu w dawce 30 mg powoduje zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu – substratu dla enzymu CYP2C19.

Fenytoina

U pacjentów z padaczką jednoczesne doustne podanie esomeprazolu w dawce 40 mg i fenytoiny powoduje zwiększenie minimalnego stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. Dlatego zaleca się oznaczanie stężenia fenytoiny w osoczu w momencie rozpoczęcia leczenia esomeprazolem oraz po jego zakończeniu.

Worykonazol

Omeprazol stosowany w dawce 40 mg na dobę zwiększał C_{max} i AUC_{τ} worykonazolu (substratu dla enzymu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

Cylostazol

Zarówno omeprazol jak i esomeprazol hamują aktywność CYP2C19. Podawanie omeprazolu w dawkach 40 mg zdrowym ochotnikom w badaniu skrzyżowanym (ang. *cross-over*) powodowało zwiększenie C_{max} i AUC dla cylostazolu odpowiednio o 18% i 26%, a jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

Cyzapryd

Podanie zdrowym ochotnikom esomeprazolu doustnie w dawce 40 mg jednocześnie z cyzaprydem powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia cyzaprydu w osoczu od czasu (AUC , ang. *area under curve*) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania cyzaprydu ($t_{1/2}$) o 31%. Nie

obserwowano istotnego zwiększenia stężenia maksymalnego (C_{max}) cyzaprydu w osoczu. Stosowanie samego cyzaprydu powoduje niewielkie wydłużenie odstępu QTc. Jednoczesne zastosowanie esomeprazolu i cyzaprydu nie powoduje dodatkowo wydłużenia odstępu QTc.

Warfaryna

W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania doustnie esomeprazolu w dawce 40 mg na dobę u pacjentów leczonych warfaryną wartości czasu krzepnięcia były w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak podczas klinicznego stosowania doustnie esomeprazolu zaobserwowano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany). Dlatego zaleca się kontrolowanie współczynnika INR w chwili rozpoczęcia i kończenia podawania esomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny.

Klopidogrel

Wyniki badań prowadzonych u zdrowych ochotników wskazują na farmakokinetyczno-farmakodynamiczne (PK/PD) interakcje pomiędzy klopidogrelem (300 mg dawka nasycająca/75 mg na dobę – dawka podtrzymująca) a esomeprazolem (40 mg na dobę, doustnie), co skutkuje obniżeniem ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu o średnio 40% oraz obniżeniem maksymalnego zahamowania (indukowanej ADP) agregacji płytek o 14%.

W badaniu, w którym porównywano wpływ na parametry PK/PD terapii skojarzonej: klopidogrel z esomeprazolem w dawce 20 mg oraz kwasem acetylosalicylowym (ASA) w dawce 81 mg, z zastosowaniem klopidogrelu w monoterapii, wykazano obniżenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu o blisko 40% w grupie ochotników, u których stosowano leczenie skojarzone. Jednakże, nie zaobserwowano różnic w maksymalnym zahamowaniu (indukowanej ADP) agregacji płytek pomiędzy grupą ochotników przyjmujących klopidogrel w monoterapii oraz grupą osób przyjmujących terapię skojarzoną (klopidogrel+esomeprazol+ASA).

Nie jest możliwe wyciągnięcie spójnych wniosków z obserwacyjnych oraz klinicznych badań dotyczących wpływu interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) esomeprazolu na występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W celu zachowania szczególnej ostrożności jednoczesne podanie klopidogrelu oraz esomeprazolu powinno zostać zaniechane.

Badane produkty lecznicze niewykazujące klinicznie istotnej interakcji

Amoksycylina lub chinidyna

Wykazano, że esomeprazol nie ma istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę amoksyliny lub chinidyny.

Naproksen lub rofekoksyb

W badaniach oceniających jednoczesne stosowanie esomeprazolu oraz naproksenu lub rofekoksybu nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w badaniach krótkoterminowych.

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne esomeprazolu

Produkty lecznicze, które hamują aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Esomeprazol jest metabolizowany przez cytochrom CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne, doustne podawanie esomeprazolu z lekiem hamującym CYP3A4 (klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę) powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na esomeprazol (AUC). Jednoczesne podanie esomeprazolu i łącznie inhibitorów CYP2C19 i CYP3A4 może spowodować większe niż dwukrotne zwiększenie ekspozycji na esomeprazol. Worykonazol hamuje CYP2C19 i CYP3A4, co powoduje zwiększenie AUC_{τ} esomeprazolu o 280%. Nie ma konieczności rutynowego dostosowania dawki esomeprazolu w obu tych sytuacjach. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, którzy wymagają długotrwałego leczenia należy rozważyć dostosowanie dawki esomeprazolu.

Produkty lecznicze, które indukują aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4

Produkty lecznicze, o których wiadomo, że indukują CYP2C19 lub CYP3A4 lub oba izoenzymy (jak np. ryfampicyna i produkty zawierające ziele dziurawca) mogą powodować zmniejszenie stężenia esomeprazolu w osoczu poprzez zwiększanie tempa metabolizmu esomeprazolu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące przypadków ciąży z ekspozycją na esomeprazol są niewystarczające. Jeżeli chodzi o mieszaninę racemiczną, dane dotyczące większej liczby ciąż z ekspozycją na omeprazol, pochodzące z badań epidemiologicznych, nie wykazują wpływu leku na występowanie wad rozwojowych ani toksycznego wpływu na płód. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu esomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania mieszaniny racemicznej wykonane na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania produktu Esopol kobietom w ciąży.

Umiarkowana ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300 do 1 000 zakończonych ciąż) nie wykazuje żadnego wpływu esomeprazolu na powstawanie wad rozwojowych płodu lub toksycznego działania leku na płód lub noworodka.

Wyniki badań na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu produktu na rozrodczość (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy esomeprazol przenika do mleka kobiet karmiących piersią; informacje dotyczące oddziaływania esomeprazolu na noworodki i niemowlęta są niewystarczające. Dlatego nie należy podawać esomeprazolu kobietom karmiącym piersią.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Esomeprazol wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano działania niepożądane, takie jak zawroty głowy (niezbyt często) i niewyraźne widzenie (niezbyt często) (patrz punkt 4.8). Pacjenci, u których wystąpią te działania nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych esomeprazolu podanego doustnie lub dożylnie i podczas stosowania esomeprazolu podanego doustnie po wprowadzeniu do obrotu obserwowano lub podejrzewano następujące działania niepożądane produktu leczniczego. Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $> 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$; bardzo rzadko $< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Rzadko: leukopenia, trombocytopenia (małopłytkowość)

Bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia

Zaburzenia układu immunologicznego

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs anafilaktyczny

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: obrzęki obwodowe

Rzadko: hiponatremia

Nieznana: hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); występowanie ciężkiej hipomagnezemii może być powiązane z obecnością hipokalcemii. Hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią.

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Rzadko: pobudzenie, splątanie, depresja

Bardzo rzadko: agresja, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, senność

Rzadko: zaburzenia smaku

Zaburzenia oka

Niezbyt często: niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia

Rzadko: skurecz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: ból brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności / wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej

Rzadko zapalenie jamy ustnej, zakażenie grzybicze przewodu pokarmowego

Częstość nieznana: mikroskopowe zapalenie okrężnicy

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 istniejącą wcześniej chorobą wątroby

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Często: reakcje w miejscu podania*

Niezbyt często: zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka

Rzadko: wypadanie włosów, nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna rozplywna naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN)

Nieznana: podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)

Zaburzenia mięśniowo szkieletowe i tkanki łącznej

Niezbyt często: złamanie szyjki kości udowej, kości 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 śródmiąższowemu zapaleniu nerek towarzyszyła niewydolność nerek

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi

Bardzo rzadko: ginekomastia

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Rzadko: złe samopoczucie, zwiększona potliwość

*Reakcje w miejscu podania były obserwowane w badaniach w przypadku stosowania dużych dawek przez 3 dni (72 godziny). Patrz punkt 5.3.

W pojedynczych przypadkach, u pacjentów w stanie krytycznym, którzy otrzymywali omeprazol (racemat) we wstrzyknięciach dożylnych, zwłaszcza w dużych dawkach, występowały nieodwracalne zaburzenia widzenia. Nie ustalono związku przyczynowo-skutkowego z podawaniem produktu leczniczego.

Dzieci i młodzież

Randomizowane, otwarte, międzynarodowe badanie kliniczne zostało przeprowadzone w celu oceny farmakokinetyki powtarzanych dawek esomeprazolu podawanych dożylnie przez 4 doby, raz na dobę, dzieciom w wieku od 0 do 18 lat (patrz punkt 5.2). Łącznie do oceny bezpieczeństwa leczenia włączono 57 pacjentów (w tym 8 dzieci z grupy wiekowej od 1 do 5 lat). Wyniki tej oceny są spójne ze znanym profilem bezpieczeństwa esomeprazolu i nie stwierdzono nowych danych 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 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 bardzo ograniczone. Po dawce 280 mg esomeprazolu przyjętego doustnie obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncza, doustna dawka 80 mg lub dożylna dawka 308 mg esomeprazolu w ciągu 24 godzin nie powodowały objawów przedawkowania. Nie jest znana specyficzna odtrutka dla esomeprazolu. Esomeprazol 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: inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC05

Esomeprazol jest S-izomerem omeprazolu. Esomeprazol jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Właściwości farmakodynamiczne obu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

U pacjentów z objawami refluksu żołądkowo-przełykowego po 5 dniach podawania esomeprazolu doustnie w dawce 20 mg lub 40 mg, wartość pH w żołądku utrzymuje się powyżej 4, odpowiednio przez 13 i 17 godzin w ciągu doby, niezależnie od tego, czy esomeprazol był podawany doustnie czy dożylnie.

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

Po podaniu 80 mg esomeprazolu we wlewie trwającym 30 minut, a następnie kontynuowaniu leczenia ciągłym wlewem dożylnym w dawce 8 mg/godzinę przez 23,5 godziny zdrowym ochotnikom, pH w żołądku powyżej 4 i 6 utrzymywało się średnio przez 21 godzin i 11-13 godzin odpowiednio, w ciągu 24 godzin.

Terapeutyczne skutki hamowania kwasu

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

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo, pacjenci z potwierdzonym endoskopowo krwawieniem z wrzodu żołądka zakwalifikowanym jako Ia, Ib, IIa lub IIb w skali Forrest (9%, 43%, 38% i 10% odpowiednio) zrandomizowano i podawano esomeprazol, roztwór do wlewów (n=375) lub placebo (n=389). Po wykonaniu hemostazy endoskopowo, pacjenci otrzymywali 80 mg esomeprazolu we wlewie trwającym 30 minut, a następnie wlew dożylny w dawce 8 mg/godzinę lub placebo przez 72 godziny. Po 72 godzinach, wszyscy pacjenci otrzymywali esomeprazol doustnie w dawce 40 mg przez kolejne 27 dni w celu zmniejszenia wydzielania kwasu. Ponowne krwawienie w ciągu 3 dni wystąpiło u 5,9% pacjentów leczonych esomeprazolem i u 10,3% pacjentów w grupie placebo. W 30 dniu po leczeniu, ponowne krwawienie wystąpiło u 7,7% vs. 13,6% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej esomeprazolem i placebo.

Inne skutki związane z hamowaniem wydzielania kwasu

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

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

U niektórych pacjentów, u których stosowano długotrwale esomeprazol doustnie, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy.

Podczas długotrwałego doustnego leczenia produktami leczniczymi zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku nieznacznie wzrasta częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka.

Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu. Mają one charakter łagodny i wydają się być przemijające.

Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego, niezależnie od przyczyny, w tym po zastosowaniu leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, zwiększa ilość fizjologicznej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym. Leczenie lekami z grupy inhibitorów pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażenia przewodu pokarmowego bakteriami z rodzaju *Salmonella* i *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych prawdopodobnie także bakteriami z gatunku *Clostridium difficile*.

Dzieci i młodzież

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (u 98 pacjentów w wieku od 1 do 11 miesięcy) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia u pacjentów z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi GERD. Esomeprazol w dawce 1 mg/kg masy ciała raz na dobę był podawany doustnie przez dwa tygodnie (faza otwarta), a 80 pacjentów włączono na dodatkowe 4 tygodnie (podwójnie zaślepiona faza odstawiania). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupą placebo a przyjmującą esomeprazol, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, który stanowił czas do zaprzestania stosowania terapii z powodu nasilenia objawów.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (52 pacjentów w wieku <1 miesiąca) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia u pacjentów z objawami GERD. Esomeprazol w dawce 0,5 mg/kg masy ciała raz na dobę był podawany doustnie przez minimum 10 dni. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami esomeprazolu oraz placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego, który stanowiła zmiana względem stanu wyjściowego częstości występowania objawów GERD.

Wyniki badań z udziałem dzieci wykazały również, że dawki esomeprazolu 0,5 mg/kg masy ciała oraz 1,0 mg/kg masy ciała u dzieci w wieku odpowiednio <1 miesiąca oraz od 1 do 11 miesięcy, zmniejszają średni odsetek czasu, w którym pH wewnątrz przełyku utrzymuje się na poziomie <4. Profil bezpieczeństwa okazał się podobny do zaobserwowanego u pacjentów dorosłych. W badaniu u dzieci z objawami GERD (w wieku od <1 do 17 roku życia) otrzymujących długotrwale inhibitory pompy protonowej, u 61% dzieci wystąpiła niewielkiego stopnia hiperplazja komórek ECL bez stwierdzonej istotności klinicznej oraz bez rozwoju zanikowego nieżyty żołądka lub guzów o charakterze rakowiaka.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

Metabolizm

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

Eliminacja

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

Całkowity klirens osoczowy esomeprazolu wynosi około 17 l/godz. po jednorazowym podaniu dawki leku i około 9 l/godz. po wielokrotnym podaniu leku. Całkowita powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu leku. Wzrost ten jest zależny od dawki i powoduje nieliniową zależność dawka-AUC po wielokrotnym podaniu. Zależność czasu i dawki wynika ze zmniejszenia metabolizmu pierwszego przejścia

i klirensu ogólnoustrojowego, prawdopodobnie spowodowanego hamowaniem enzymu CYP2C19 przez esomeprazol i (lub) jego sulfonowy metabolit.

Esomeprazol podawany raz na dobę był całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek i nie obserwowano kumulacji leku.

Po podaniu wielokrotnym dawek dobowych 40 mg we wstrzyknięciach dożylnych średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi około 13,6 $\mu\text{mol/l}$. Po podaniu odpowiednich dawek doustnych średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 4,6 $\mu\text{mol/l}$.

Po podaniu dożylnym stwierdzono mniejsze (około 30%) zwiększenie ekspozycji w porównaniu z podaniem doustnym. Po dożylnym podaniu esomeprazolu w postaci 30-minutowego wlewu (40 mg, 80 mg lub 120 mg) a następnie ciągłej infuzji (4 mg/godzinę i 8 mg/godzinę) przez 23,5 godziny występuje zwiększenie całkowitej ekspozycji zależne liniowo od dawki.

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

Szczególne grupy pacjentów

Osoby wolno metabolizujące leki

Około $2,9 \pm 1,5\%$ populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. Jest to związane z brakiem aktywności enzymu CYP2C19. U tych pacjentów metabolizm esomeprazolu przebiega prawdopodobnie głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym esomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę doustnie u pacjentów wolno metabolizujących (z brakiem aktywności enzymu CYP2C19) całkowita powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) była o około 100% większa niż u pacjentów „szybko metabolizujących”. U pacjentów „wolno metabolizujących” średnie maksymalne stężenie leku w surowicy było większe o około 60%. Podobne różnice obserwowano po dożylnym podaniu esomeprazolu. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie esomeprazolu.

Płeć

Zaobserwowano, że po podaniu doustnym, pojedynczej dawki 40 mg esomeprazolu całkowita powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) jest średnio o 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Takiej zależności nie zaobserwowano po wielokrotnym podaniu leku raz na dobę. Podobna różnica występowała po dożylnym podaniu esomeprazolu. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie esomeprazolu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby metabolizm esomeprazolu może być spowolniony. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby szybkość metabolizmu zmniejsza się, co powoduje 2-krotne zwiększenie całkowitej ekspozycji na esomeprazol. W związku z tym u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i chorobą refluksową przełyku nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 20 mg. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i krwawieniem z wrzodu, po podaniu 80 mg esomeprazolu w szybkim wlewie, może być wystarczająca dawka 4 mg/godzinę produktu podawanego we wlewie ciągłym trwającym 71,5 godziny. Podczas podawania leku raz na dobę nie obserwowano kumulacji esomeprazolu i jego głównych metabolitów.

Zaburzenia czynności nerek

Nie prowadzono badań oceniających stosowanie esomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Esomeprazol nie podlega procesowi wydalania przez nerki. W mechanizmie eliminacji nerkowej wydalane są metabolity esomeprazolu. Dlatego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie esomeprazolu.

Osoby w wieku podeszłym

U osób w podeszłym wieku (w wieku 71-80 lat) metabolizm esomeprazolu nie jest istotnie zmieniony.

Dzieci i młodzież

W randomizowanym, otwartym, międzynarodowym badaniu klinicznym z zastosowaniem dawek wielokrotnych, esomeprazol był podawany przez 4 doby, raz na dobę w postaci wstrzyknięcia trwającego 3 minuty. Do badania włączono ogółem 59 dzieci w wieku od 0 do 18 lat, z których 50 pacjentów (w tym 7 dzieci z grupy wiekowej od 1 do 5 lat) ukończyło badanie i została u nich dokonana ocena farmakokinetyki esomeprazolu.

Poniższa tabela opisuje ekspozycję ogólnoustrojową na esomeprazol podany dożylnie w postaci 3-minutowego wstrzyknięcia u dzieci i młodzieży oraz u zdrowych osób dorosłych. Wartości podane w tabeli, to średnie geometryczne (wraz z zakresem wartości). Dawka 20 mg była podawana w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego. Wartość $C_{ss, max}$ była mierzona po 5 minutach od podania we wszystkich grupach dzieci i młodzieży i po 7 minutach od podania u osób dorosłych, którym podano dawkę 40 mg, a także po zakończeniu wlewu u osób dorosłych przyjmujących dawkę 20 mg.

Grupa wiekowa	Grupa według dawki	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
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 z grupy wiekowej od 0 do 1 miesiąca został zdefiniowany jako pacjent po korekcie wieku \geq ukończone 32 tygodnie i <44 ukończonych tygodni, gdzie skorygowany wiek jest sumą wieku ciążowego oraz czasu od porodu w ukończonych tygodniach. Pacjent z grupy wiekowej od 1 do 11 miesięcy jest w wieku skorygowanym ≥ 44 ukończone tygodnie.

** Dwóch pacjentów wyłączono, z których 1 pacjent był najprawdopodobniej osobą wolno metabolizującą a 1 pacjent był jednocześnie leczony inhibitorem izoenzymu CYP3A4.

Dane oparte na modelu przewidywania wskazują, że $C_{ss, max}$ po podaniu dożylnym esomeprazolu we wlewie 10-minutowym, 20-minutowym oraz 30-minutowym zmniejszą się przeciętnie odpowiednio o 37% do 49%, 54% do 66% oraz 61% do 72% we wszystkich przedziałach wiekowych i grupach dawkowych, w porównaniu z podaniem drogą dożylną wstrzyknięcia trwającego 3 minuty.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące:

W badaniach dotyczących działania rakotwórczego po podaniu doustnym, przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną, zaobserwowano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w żołądku. Było to związane z wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku przewlekłą hipergastrynemią i obserwowane po długotrwałym leczeniu lekami zmniejszającymi wydzielanie soku żołądkowego.

W badaniach nieklinicznych z udziałem esomeprazolu w postaci do podawania dożylnego nie wykazano miejscowego podrażnienia, ale niewielki odczyn zapalny tkanek w miejscu wstrzyknięcia po podaniu podskórnym (poza żyłę). Patrz punkt 4.8.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Tego produktu leczniczego nie należy stosować z innymi produktami leczniczymi z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

2 lata

Okres trwałości po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną, fizyczną i mikrobiologiczną przez 12 godzin w temperaturze 30°C. Jednakże, ze względów mikrobiologicznych produkt powinien zostać użyty natychmiast po przygotowaniu, chyba że rekonstytucja/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych. Jeżeli roztwór nie zostanie zużyty natychmiast, za czas i warunki przechowywania przed użyciem odpowiada użytkownik.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Fiolki należy przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem. Fiolki można przechowywać poza opakowaniem, w warunkach normalnego oświetlenia wewnątrz pomieszczeń, jednak nie dłużej niż przez 24 godziny. Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I, z korkiem z gumy chlorobutyłowej z aluminiowym uszczelnieniem i plastikowym wieczkiem typu *flip-off*, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowania: 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

Przygotowany roztwór należy obejrzeć i sprawdzić, czy nie zawiera cząstek stałych i czy nie zmienił barwy. Można użyć jedynie przejrzystego roztworu. Nie stosować, jeśli w przygotowanym roztworze znajdują się jakiegokolwiek cząstki. Roztwór przeznaczony do jednorazowego zastosowania.

Jeśli pozostała po użyciu zawartość fiołki nie jest potrzebna, niewykorzystaną ilość roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Wstrzyknięcie 40 mg

W celu przygotowania roztworu do wstrzyknięcia (8 mg/ml) należy do fiołki zawierającej 40 mg esomeprazolu dodać 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego do podawania dożylnego.

W celu podawania dawki 20 mg należy użyć tylko połowy przygotowanego roztworu. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy wyrzucić.

Przygotowany roztwór do wstrzyknięcia jest przejrzysty, bezbarwny lub bardzo jasnożółty.

Infuzja 40 mg

W celu przygotowania roztworu do infuzji należy zawartość jednej fiołki zawierającej 40 mg esomeprazolu rozpuścić w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego do podawania dożylnego. Przygotowany roztwór do infuzji jest przejrzysty, bezbarwny lub bardzo jasnożółty.

Infuzja 80 mg

W celu przygotowania roztworu do infuzji należy zawartość dwóch fiołek esomeprazolu po 40 mg rozpuścić w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego do podawania dożylnego.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA S.A.
ul. Pelplińska 19, 83-200 Starogard Gdański

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 28267

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 20.02.2024 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.02.2024 r.