

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazol Accord, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań lub infuzji.

Biały do białawego, porowaty krążek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Esomeprazol Accord, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, jest wskazany u dorosłych do:

- hamowania 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,
 - zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u pacjentów z grupy ryzyka,
- zapobiegania nawrotom krwawienia po leczeniu endoskopowym z powodu ostrego krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy.

Produkt Esomeprazol Accord, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, jest wskazany u dzieci i młodzieży w wieku od 1 do 18 lat do:

- hamowania 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 leku doustnie, można stosować leczenie parenteralnie

w dawce 20 do 40 mg raz na dobę. U pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku należy stosować dawkę 40 mg raz na dobę. Pacjentom leczonym objawowo z powodu choroby refluksowej (refluku żołądkowo-przełykowego) należy podawać lek w dawce 20 mg raz na dobę.

U pacjentów leczonych w celu wygojenia wrzodów żołądka związanych z terapią niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, zazwyczaj stosowana jest dawka 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 przejść na leczenie doustne.

Zapobieganie nawrotom 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 ciągły wlew dożylny przez 3 dni (72 godziny) w dawce 8 mg/godzinę.

Po leczeniu dożylnym należy kontynuować doustne leczenie hamujące wydzielanie kwasu.

Specjalne grupy pacjentów

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności modyfikacji dawki produktu u pacjentów z zaburzeniami czynności 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).

Niewydolność wątroby

Choroba refluksowa przełyku: Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 20 mg (patrz punkt 5.2).

Krwawienie z wrzodu: Nie ma konieczności modyfikacji dawki leku u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, po podaniu 80 mg esomeprazolu w krótkotrwałym wlewie, wystarczające może być podawanie leku w ciągłym wlewie dożylnym przez 71,5 godziny w dawce 4 mg/godzinę. (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Sposób podawania

Sposób przygotowania roztworu przed podaniem jest opisany w punkcie 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.

Wlew dożylny

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. Wszelką niewykorzystaną ilość roztworu 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 trwałości po rozpuszczeniu).

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 leku doustnie, można stosować leczenie pozajelitowe raz na dobę jako część pełnego leczenia GERD. (patrz dawki w tabeli poniżej).

Leczenie dożylnie 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

Sposób przygotowania roztworu przed podaniem jest opisany w punkcie 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.

Wlew dożylny

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

W przypadku wystąpienia u pacjenta jakichkolwiek niepokojących objawów (np. istotnej, niezamierzonej utraty masy ciała, nawracających wymiotów, zaburzeń połykania, wymiotów z domieszką krwi lub smolistych stolców) oraz w przypadku podejrzenia lub rozpoznania choroby wrzodowej żołądka należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby, ponieważ leczenie esomeprazolem może łagodzić 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

Esomeprazol, 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.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI) takimi jak esomeprazol, przez co najmniej 3 miesiące, a w większości przypadków przez rok, zgłaszano przypadki ciężkiej hipomagnezemii. Mogą wystąpić poważne objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy oraz arytmia komorowa. Objawy te mogą rozwijać się powoli i zostać niezauważone. U większości pacjentów z hipomagnezemią objawy zmniejszają się po zastosowaniu leków uzupełniających magnez i przerwaniu stosowania PPI.

U pacjentów, u których przewidywana jest długotrwała terapia lub którzy stosują PPI jednocześnie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi powodować hipomagnezemię (np. z lekami moczopędnymi), lekarz powinien rozważyć kontrolę stężenia magnezu przed rozpoczęciem stosowania PPI oraz okresowo podczas leczenia.

Ryzyko złamań

Inhibitory pompy protonowej, szczególnie, jeżeli są stosowane w dużych dawkach i przez długi okres (> 1 roku), mogą w stopniu umiarkowanym zwiększać ryzyko złamań szyjki kości udowej, nadgarstka i kręgosłupa, zwłaszcza u pacjentów w podeszłym wieku lub u których występują inne rozpoznane

czynniki ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększać całkowite ryzyko złamań o 10-40%. Wzrost ten może zależeć także od innych czynników ryzyka. Pacjentom z ryzykiem rozwoju osteoporozy należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi oraz zalecić przyjmowanie witaminy D i wapnia w odpowiedniej ilości.

Stosowanie z innymi lekami

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

Esomeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Na początku leczenia oraz przed jego zakończeniem należy brać pod uwagę możliwe interakcje esomeprazolu z lekami metabolizowanymi przez ten izoenzym. Obserwowano interakcje między kłopidogrelem i esomeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne. Należy unikać jednoczesnego stosowania esomeprazolu i kłopidogrelu.

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. Serious cutaneous adverse reactions, SCAR)

Ciężkie skórne działania niepożądane (SCAR), takie jak rumień wielopostaciowy (*ang. erythema multiforme, EM*), zespół Stevensa-Johnsona (*ang. Stevens-Johnson syndrome, SJS*), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (*ang. epidermal necrolysis, TEN*) oraz polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (*ang. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms, DRESS*), które mogą zagrażać życiu, były bardzo rzadko zgłaszane w związku z leczeniem esomeprazolem.

Należy poinformować pacjentów o objawach przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej reakcji skórnej EM/SJS/TEN/DRESS. Pacjenci powinni natychmiast zasięgnąć porady lekarza, jeśli zaobserwują jakiegokolwiek objawy przedmiotowe lub podmiotowe.

Esomeprazol należy natychmiast odstawić po pojawieniu się objawów przedmiotowych i podmiotowych ciężkiej reakcji skórnej, a w razie potrzeby należy zapewnić dodatkową opiekę medyczną i(lub) ściśle monitorowanie.

Nie należy podejmować ponownej ekspozycji na działanie leku u pacjentów z EM/SJS/TEN/DRESS.

Wpływ na badania diagnostyczne

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA), może wpływać na wynik badania diagnostycznego, stosowanego w diagnostyce guzów neuroendokrynych. Dlatego też, terapię esomeprazolem należy przerwać, co najmniej na 5 dni przed wykonaniem oznaczenia stężenia CgA we krwi (patrz punkt 5.1). Jeśli poziom CgA oraz gastryny nie powrócił do normalnego poziomu po wykonaniu badania, należy je powtórzyć 14 dni po przerwaniu leczenia inhibitorem pompy protonowej.

Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (ang. subacute cutaneous lupus erythematosus, SCLE)

Przyjmowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane z bardzo rzadkim występowaniem SCLE. Jeśli u pacjenta wystąpią zmiany skórne, zwłaszcza na powierzchni skóry narażonej na działanie promieniowania słonecznego i towarzyszy im ból stawów należy zasięgnąć porady medycznej, lekarz może rozważyć przerwanie stosowania esomeprazolu. Wystąpienie SCLE po zastosowaniu inhibitorów pompy protonowej może zwiększać ryzyko wystąpienia SCLE w przypadku stosowania także innych inhibitorów pompy protonowej w przyszłości.

Lek ten zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na dawkę, tzn. lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ esomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Inhibitory proteazy

Stwierdzono, że omeprazol wykazuje interakcje z niektórymi inhibitorami proteaz. Kliniczne znaczenie oraz mechanizm tych interakcji nie w każdym przypadku są znane. Zwiększenie pH wewnątrzżołądkowego podczas leczenia omeprazolem może zmieniać wchłanianie inhibitorów proteaz. Inne możliwe mechanizmy interakcji dotyczą hamowania aktywności CYP2C19.

W przypadku atazanawiru oraz nelfinawiru stwierdzono zmniejszenie ich stężeń w surowicy podczas ich jednoczesnego stosowania z omeprazolem i dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania tych leków. Równoległe stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem (300 mg na dobę) i rytonawirem (100 mg na dobę) u zdrowych ochotników powodowało istotne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (w przybliżeniu 75% zmniejszenie AUC, C_{max} oraz C_{min}). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem (400 mg na dobę) i rytonawirem (100 mg na dobę) u zdrowych ochotników powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu z ekspozycją obserwowaną podczas stosowania atazanawiru w dawce 300 mg i rytonawiru 100 mg raz dziennie bez jednoczesnego stosowania omeprazolu 20 mg raz na dobę. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zmniejszało średnie wartości AUC, C_{max} and C_{min} nelfinawiru o 36-39 % a średnie wartości AUC, C_{max} oraz C_{min} farmakologicznie czynnego metabolitu M8 były zmniejszone o 75-92%.

Ze względu na podobne efekty farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i esomeprazolu, jednoczesne stosowanie esomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4), a jednoczesne stosowanie esomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).

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

Metotreksat

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

Takrolimus

W przypadku podawanie esomeprazolu z takrolimusem obserwowano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy krwi. Należy uważnie monitorować stężenie takrolimusu, a także czynność nerek (klirens kreatyniny) powinny, w razie potrzeby należy dostosować dawkę takrolimusu.

Leki, których wchłanianie jest zależne od pH

Podczas leczenia esomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej zmniejsza się kwasność soku żołądkowego. Może to 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, podczas stosowania esomeprazolu wchłanianie takich leków jak ketokonazol, itraconazol i erlotynib może być zmniejszone, natomiast wchłanianie digoksyny może być zwiększone. 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 stężenie digoksyny w surowicy.

Leki metabolizowane przez CYP2C19

Esomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego esomeprazol. Podawanie esomeprazolu równocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten enzym, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Nie prowadzono badań interakcji *in vivo* po zastosowaniu dużych dawek (80 mg + 8 mg na godzinę) esomeprazolu dożylnie. Wpływ esomeprazolu na produkty lecznicze 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

Konieczne może być w związku z tym zmniejszenie dawek tych leków. 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 kontrolowanie stężenia fenytoiny w osoczu w momencie rozpoczęcia oraz zakończenia leczenia esomeprazolem.

Worykonazol

Omeprazol stosowany w dawce 40 mg na dobę zwiększał C_{max} i AUC_T 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

U zdrowych osobników jednoczesne doustne podanie 40 mg esomeprazolu i cyzaprydu prowadziło do zwiększenia o 32% wartości AUC cyzaprydu i do wydłużenia o 31% półokresu eliminacji ($t_{1/2}$) tego leku, jednak bez istotnego wzrostu maksymalnego stężenia cyzaprydu w osoczu. Nieznacznie wydłużony odstęp QTc stwierdzany po podaniu samego cyzaprydu nie ulegał dalszemu wydłużeniu, kiedy cyzapryd podawany był w skojarzeniu z esomeprazolem.

Warfaryna

W wyniku jednoczesnego doustnego podania 40 mg esomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną w badaniu klinicznym stwierdzono, że czasy krzepnięcia utrzymują się w akceptowalnych zakresach. W okresie po dopuszczeniu postaci doustnej esomeprazolu do obrotu stwierdzono natomiast kilka izolowanych przypadków istotnego klinicznie podwyższenia wartości INR przy jednoczesnym stosowaniu tych leków. Przy włączaniu i odstawianiu esomeprazolu u pacjentów leczonych warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny zaleca się zatem monitorowanie stanu pacjenta.

Klopidogrel

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

W badaniu, w którym porównywano wpływ na parametry PK/PD terapii skojarzonej: klopidogrel

z esomeprazolem 20 mg oraz kwasem acetylosalicylowym (ASA) 81 mg, z zastosowaniem kłopidogrelu w monoterapii, wykazano obniżenie ekspozycji na aktywny metabolit kłopidogrelu o blisko 40% w grupie ochotników, u których stosowano leczenie skojarzone. Jednakże, nie zaobserwowano różnic w maksymalnym zahamowaniu agregacji płytek, indukowanej ADP, pomiędzy grupą ochotników przyjmujących kłopidogrel w monoterapii oraz grupą osób, u których stosowano leczenie skojarzone (kłopidogrel + esomeprazol + ASA).

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

Produkty lecznicze nie wywołujące klinicznie istotnych interakcji.

Amoksycylina lub chinidyna

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

Naproxen lub rofekoksyb

Podczas krótkoterminowych badań dotyczących jednoczesnego stosowania esomeprazolu albo naproksenu lub rofekoksytu nie stwierdzono klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Wpływ innych leków na farmakokinetykę esomeprazolu

Produkty lecznicze hamujące aktywność izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4

Esomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne, doustne podawanie esomeprazolu z inhibitorem CYP3A4 (klarytromycyna w dawce 500 mg dwa razy na dobę) powodowało podwojenie ekspozycji na esomeprazol (AUC).

Jednoczesne podanie esomeprazolu oraz inhibitora zarówno CYP2C19 jak i CYP3A4 może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na esomeprazol. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4 worykonazol zwiększał AUC_τ omeprazolu o 280%. Zmiana dawkowania esomeprazolu nie jest zwykle wymagana w żadnej z tych sytuacji. Jednakże, zmianę dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadku, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Produkty lecznicze indukujące CYP2C19 i 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

Badania interakcji lekowych były prowadzone wyłącznie u pacjentów dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Kliniczne dane dotyczące zastosowania esomeprazolu w okresie ciąży 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 esomeprazolu kobietom w ciąży.

Niewielka ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (na podstawie 300-1000 przypadków) nie wskazuje, abyesomeprazol wywoływał wady rozwojowe lub działa toksycznie na płód i noworodek.

Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią

Nie ma danych na temat przenikaniaesomeprazolu do mleka kobiet karmiących piersią; informacje dotyczące oddziaływaniaesomeprazolu na noworodki i niemowlęta są niewystarczające. Dlatego też nie należy podawaćesomeprazolu kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznejomeprazolu, podawanej doustnie, nie wykazały wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

esomeprazol ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zgłaszano działania niepożądane, takie jak zawroty głowy (niezbyt często) i zaburzenia widzenia (niezbyt często) (patrz punkt 4.8). Jeśli u pacjentów wystąpią takie działania niepożądane nie powinni prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi występującymi w badaniach klinicznych (a także po wprowadzeniu leku do obrotu) były: ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności.

Profil bezpieczeństwaesomeprazolu jest podobny dla różnych postaci leku, wskazań, grup wiekowych i populacji pacjentów. Nie zidentyfikowano działań niepożądanych zależnych od dawki.

Podczas badań klinicznychesomeprazolu podawanego doustnie lub pozajelitowo oraz podczas stosowania klinicznegoesomeprazolu podawanego doustnie obserwowano lub podejrzewano następujące działania niepożądane. Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość 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 $< 1/10\ 000$; częstość nieznana (nie może zostać 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.

Częstość nieznana: hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); występowanie ciężkiej hipomagnezemii może być powiązane z hipokalcemią.

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: skurcz oskrzeli.

Zaburzenia żołądka i jelit

Często: bóle brzucha, zaparcia, biegunka, wzdęcia, nudności lub wymioty, polipy dna żołądka (łagodne).

Niezbyt często: suchość w jamie ustnej.

Rzadko: zapalenie jamy ustnej, zakażenie grzybicze (kandydoza) 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 toksyczno-rozplywna naskórka, polekowa reakcja z eozynofilią i objawami ogólnymi (*DRESS*).

Częstość 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 głównie w badaniach, w których stosowano duże dawki 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 jednak związku przyczynowo-skutkowego z podawaniem leku.

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 do podmiotu odpowiedzialnego lub 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

Fax: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również do podmiotu odpowiedzialnego.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące zamierzonego przedawkowania leku są bardzo ograniczone. Po doustnym przyjęciu dawki 280 mg esomeprazolu 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: leki przeznaczone do leczenia zaburzeń związanych z kwasem, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02B C05

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

Mechanizm działania

Esomeprazol jest słabą zasadą; osiąga duże stężenie w wysoce kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych błony śluzowej żołądka, gdzie jest przekształcany do postaci

czynnej i powoduje hamowanie aktywności pompy protonowej – H⁺/K⁺-ATP-azy. W ten sposób jest hamowane zarówno podstawowe jak i stymulowane wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Właściwości farmakodynamiczne

U pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku po 5 dniach podawania esomeprazolu doustnie w dawce 20 mg lub 40 mg, wartość pH w żołądku utrzymuje się powyżej 4, odpowiednio przez średnio 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 po jego podaniu doustnym.

U zdrowych ochotników, 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, pH w żołądku powyżej 4 oraz pH powyżej 6 utrzymywało się w ciągu 24 godzin średnio odpowiednio przez 21 godzin i 11-13 godzin.

U pacjentów leczonych esomeprazolem doustnie w dawce 40 mg wygojenie zmian związanych z refluksowym zapaleniem przełyku następuje u około 78% pacjentów po 4 tygodniach, a u 93% pacjentów po 8 tygodniach leczenia.

W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, pacjentów z potwierdzonym endoskopowo krwawieniem z wrzodu żołądka w klasie Ia, Ib, IIa lub IIb w skali Forrest (odpowiednio 9%, 43%, 38% oraz 10%) zrandomizowano do leczenia esomeprazolem w roztworze do wlewów dożylnych (n=375) lub do grupy placebo (n=389). Po endoskopowym opanowaniu krwawienia, pacjenci otrzymywali 80 mg esomeprazolu we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, a następnie wlew dożylny w dawce 8 mg/godzinę lub placebo przez 72 godziny. Po pierwszych 72 godzinach wszyscy pacjenci otrzymywali esomeprazol doustnie w dawce 40 mg przez kolejne 27 dni (faza otwarta) w celu zmniejszenia wydzielania kwasu. Ponowne krwawienie w ciągu 3 dni wystąpiło u 5,9 % pacjentów leczonych esomeprazolem dożylnie i u 10,3 % pacjentów w grupie placebo. Po 30 dniach po leczeniu, częstość występowania ponownego krwawienia w grupie leczonej esomeprazolem dożylnie w porównaniu z grupą placebo wynosiła odpowiednio 7,7 % vs. 13,6 %.

Podczas leczenia produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. W związku ze zmniejszeniem kwaśności soku żołądkowego zwiększa się również stężenie CgA. Wzrost stężenia chromograniny A (CgA), może wpływać na wynik testu laboratoryjnego, stosowanego w diagnostyce guzów neuroendokrynych. Dane literaturowe wskazują na konieczność przerwania stosowania inhibitorów pompy protonowej pomiędzy 5 a 14 dni przed wykonaniem oznaczenia stężenia CgA we krwi. Okres ten pozwala na powrót poziomu CgA, fałszywie podwyższonego wskutek leczenia inhibitorem pompy protonowej, do wartości referencyjnych.

U dorosłych i dzieci, u których stosowano długotrwale esomeprazol, obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL, spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Zmiany te nie miały jednak znaczenia klinicznego.

Podczas długotrwałego doustnego leczenia produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku zgłaszano nieco większą 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 prowadzić do

nieznacznego zwiększenia ryzyka 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 oznakami i objawami GERD. Esomeprazol w dawce 1 mg/kg masy ciała raz na dobę był podawany doustnie przez dwa tygodnie (faza otwarta). Następnie 80 pacjentów włączono do drugiej 4. tygodniowej fazy badania (podwójnie zaślepiona faza odstawiania). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupą placebo a przyjmującą esomeprazol, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, który obejmował 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 objawów choroby refluksowej przełyku. 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 której znaczenie kliniczne nie jest znane. Nie obserwowano rozwoju zanikowego nieżytu żołądka lub guzów o charakterze rakowiaka.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

Pozorna objętość dystrybucji esomeprazolu w stanie stacjonarnym u zdrowych ochotników wynosi 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 izoenzymu CYP2C19, biorącego udział w przemianie esomeprazolu do hydroksylowanych i demetylowanych metabolitów esomeprazolu. Pozostała część leku jest metabolizowana przez inny specyficzny izoenzym, CYP3A4, biorący udział w powstawaniu sulfonowej pochodnej esomeprazolu, będącej głównym metabolitem obecnym w osoczu.

Eliminacja

Dane przedstawione poniżej odzwierciedlają farmakokinetykę leku u osób 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. Okres półtrwania leku w osoczu, po wielokrotnym podaniu leku raz na dobę, wynosi około 1,3 godziny.

Esomeprazol podawany raz na dobę był całkowicie eliminowany z osocza między podaniem kolejnych dawek, bez tendencji do kumulacji leku.

Główne metabolity esomeprazolu nie wywierają wpływu 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% leku w postaci niezmienionej.

Liniowość/nieliniowość

Łączna ekspozycja na lek (AUC) zwiększa się po podaniu wielokrotnym. Wzrost ten jest zależny od dawki i wskazuje na nieliniową zależność. Ta zależność od czasu i dawki wynika ze zmniejszonego efektu pierwszego przejścia oraz zmniejszenia klirensu układowego, spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem aktywności enzymu CYP2C19 przez esomeprazol i (lub) jego sulfonowany metabolit.

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 podobnych dawek doustnie średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosiło 4,6 $\mu\text{mol/l}$. Po podaniu dożylnym stwierdzono mniejszy (o około 30%) wzrost 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 na godzinę i 8 g na godzinę) przez 23,5 godziny występuje zwiększenie całkowitej ekspozycji zależne liniowo od dawki.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby wolno metabolizujące

Około $2,9 \pm 1,5$ % populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. Jest to związane z brakiem czynnej postaci izoenzymu 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 średnia całkowita ekspozycja na lek była o około 100% większa niż u pacjentów z czynną postacią izoenzymu CYP2C19 (tj. 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 średnia całkowita ekspozycja na lek jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Takiej różnicy międzypłciowej nie obserwowano po wielokrotnym podaniu leku raz na dobę. Podobne różnice były obserwowane po dożylnym podaniu esomeprazolu. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie esomeprazolu.

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnym do umiarkowanego upośledzeniem czynności wątroby metabolizm esomeprazolu może być spowolniony. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby tempo metabolizmu jest zmniejszone, co powoduje podwojenie 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, wystarczające może być stosowanie maksymalnie dawki 4 mg/godzinę produktu podawanego we wlewie ciągłym trwającym 71,5. Podczas podawania leku raz na dobę nie obserwowano kumulacji esomeprazolu lub jego głównych metabolitów.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

Nie prowadzono badań oceniających stosowanie esomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. Ze względu na to, że w mechanizmie eliminacji nerkowej wydalane są metabolity esomeprazolu, ale nie sam esomeprazol, u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie należy spodziewać się zmian w metabolizmie esomeprazolu.

Pacjenci w podeszłym wieku

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 pacjentów pediatrycznych 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 \geq 44 ukończone tygodnie.

** Dwóch pacjentów wyłączono; jeden pacjent był najprawdopodobniej osobą wolno metabolizującą a drugi był jednocześnie leczony inhibitorem izoenzymu CYP3A4.

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 dożylnego 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 komórek ECL w żołądku oraz występowanie guzów o charakterze rakowiaka. Były to zmiany związane z wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku przewlekłą hipergastrynemią i były one obserwowane po długotrwałym podawaniu szczurom leków zmniejszających wydzielanie soku żołądkowego. W programie badań nieklinicznych dotyczących postaci esomeprazolu do podawania

drogą dożylną nie wykazano podrażnienia naczyń, ale obserwowano nieznaczne reakcje o charakterze zapalnym w miejscu wkłucia po wstrzyknięciu podskórnym (obok żyły) (patrz punkt 4.8).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarte fiołki: 2 lata

Okres trwałości po rozpuszczeniu

Wykazano, że roztwór jest trwały chemicznie i fizycznie przez 12 godzin, w temperaturze 25°C. Z punktu widzenia mikrobiologicznego roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli produkt nie zostanie zużyty natychmiast, za warunki i czas przechowywania odpowiada użytkownik. Czas przechowywania prawidłowo nie powinien być dłuższy niż 24 godziny w temperaturze 2°C-8°C, chyba że rekonstytucja/rozcieńczenie miało miejsce w kontrolowanych, potwierdzonych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem. Fiołki można przechowywać bez opakowania zewnętrznego, w świetle dziennym (wewnątrz pomieszczeń) przez okres do 24 godzin.

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiołka 6 ml z bezbarwnego szkła typu I zamknięta korkiem z gumy bromobutyłowej, z fioletowym, aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1, 10 lub 50 fiołek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przed podaniem przygotowany roztwór należy obejrzeć i sprawdzić, czy nie zawiera cząsteczek stałych oraz czy nie zmienił barwy. Można użyć jedynie przejrzystego roztworu.

Roztwór przeznaczony do jednorazowego zastosowania.

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

Wstrzyknięcie dożylnie 40 mg

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

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

Wlew dożylny 40 mg

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

Wlew dożylny 80 mg

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

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.
ul. Taśmowa 7
02-677 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22351

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 17.03.2015
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.09.2019

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

12.12.2023