CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stomezul, 20 mg tabletki dojelitowe
Stomezul, 40 mg tabletki dojelitowe

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Tabletki 20 mg
Każda tabletka dojelitowa zawiera 20 mg ezomeprazolu (*Esomeprazolum*) w postaci ezomeprazolu magnezowego dwuwodnego.

Tabletki 40 mg
Każda tabletka dojelitowa zawiera 40 mg ezomeprazolu (*Esomeprazolum*) w postaci ezomeprazolu magnezowego dwuwodnego.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu
Każda tabletka dojelitowa 20 mg zawiera 12,90 mg – 14,76 mg sacharozy i 0,81 mg glukozy.
Każda tabletka dojelitowa 40 mg zawiera 25,81 mg – 29,52 mg sacharozy i 1,61 mg glukozy.
Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka dojelitowa

Tabletki 20 mg
Jasnoróżowe, owalne tabletki powlekane.

Tabletki 40 mg
Różowe, owalne tabletki powlekane z linią ułatwiającą podział po obu stronach.
Tabletki można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu Stomezul jest wskazane w następujących przypadkach:

Dorośli

Choroba refluksowa przełyku (ang. GORD)
- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku

Leczenie skojarzone z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi w celu eradykacji *Helicobacter pylori* oraz
- leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy związanej z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*.

U pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)
- leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ
- zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej z leczeniem NLPZ u pacjentów z grupy ryzyka.

Długotrwałe leczenie po dożylnej prewencji nawracających krwawień z wrzodów trawiennych

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona

Młodzież w wieku powyżej 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (ang. GORD)
- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku

W połączeniu z antybiotykami leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez *Helicobacter pylori*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli
Choroba refluksowa przełyku (GORD)
- Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
  40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
  U pacjentów, u których zapalenie przełyku nie zostało wyleczone lub u których utrzymują się objawy, zaleca się kontynuowanie leczenia przez następne 4 tygodnie.

- Długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
  20 mg raz na dobę

- Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku
  20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Jeśli po 4 tygodniach objawy nie zostały opanowane, należy wykonać dalsze badania. Po ustąpieniu objawów dalszą kontrolę dolegliwości można uzyskać podając lek w dawce 20 mg raz na dobę. Lek może być podawany doraźnie w dawce 20 mg raz na dobę, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych NLPZ, u których istnieje ryzyko choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się doraźnego stosowania leku w przypadku nawrotu dolegliwości.

Leczenie skojarzone z odpowiednimi lekami przeciwbakteryjnymi w celu eradykacji Helicobacter pylori oraz
- Leczenie wrzodu dwunastnicy związanego z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- zapobieganie nawrotom wrzodów trawiennych u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*
  20 mg ezomeprazolu z 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny. Wszystkie leki należy podawać dwa razy na dobę przez 7 dni.

U pacjentów, którzy wymagają ciągłego leczenia NLPZ
- Leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ
  Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 20 mg raz na dobę. Leczenie trwa 4 do 8 tygodni.

- Zapobieganie chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy związanej z leczeniem NLPZ

u pacjentów z grupy ryzyka:
20 mg raz na dobę.

Długotrwałe leczenie po dożylnej prewencji nawracających krwawień z wrzodów trawiennych
- 40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po dożylnej prewencji nawracających krwawień z wrzodów trawiennych

Leczenie zespołu Zollingera-Ellisona
Zalecana dawka początkowa wynosi 40 mg ezomeprazolu dwa razy na dobę. Dawkę tę należy następnie dostosować do indywidualnych potrzeb pacjenta i kontynuować leczenie tak długo, jak istnieją wskazania kliniczne. Dostępne dane kliniczne wskazują, że u większości pacjentów kontrolę objawów można uzyskać stosując dawki w zakresie od 80 do 160 mg ezomeprazolu na dobę. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych dwa razy na dobę.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek
U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek dostosowanie dawki nie jest konieczne. Ze względu na ograniczone doświadczenie dotyczące stosowania produktu leczniczego u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, podczas leczenia należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2).

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby
U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest konieczne. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować dawki maksymalnej większej niż 20 mg ezomeprazolu (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku
U osób w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest konieczne.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku powyżej 12 lat
Choroba refluksowa przełyku (GORD)
- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
  40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
  U pacjentów, u których zapalenie przełyku nie zostało wyleczone lub u których utrzymują się objawy, zaleca się kontynuowanie leczenia przez następne 4 tygodnie.

- długotrwałe stosowanie u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
  20 mg raz na dobę

- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku
  20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. Jeśli po 4 tygodniach objawy nie zostały opanowane, należy wykonać dalsze badania. Po ustąpieniu objawów dalszą kontrolę dolegliwości można uzyskać podając lek w dawce 20 mg raz na dobę.

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez Helicobacter pylori
Wybór odpowiedniej terapii skojarzonej powinien uwzględniać oficjalne krajowe, regionalne i lokalne wytyczne dotyczące oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale czasami do 14 dni) oraz właściwego zastosowania leków przeciwbakteryjnych. Przebieg leczenia powinien nadzorować specjalista.

Zalecone dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie
30 - 40 kg	Razem z dwoma antybiotykami:

	Stomezul 20 mg, amoksycylina 750 mg i klarytromycyna 7,5 mg/kg mc. Wszystkie leki podawane razem dwa razy na dobę przez tydzień.
> 40 kg	Razem z dwoma antybiotykami: Stomezul 20 mg, amoksycylina 1 g i klarytromycyna 500 mg. Wszystkie leki podawane razem dwa razy na dobę przez tydzień.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat
Nie zaleca się stosowania produktu Stomezul u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych.

Sposób podania

Tabletki należy połykać w całości bez żucia lub rozgryzania, popijając płynem. W przypadku pacjentów, którzy mają trudności z połykaniem, tabletki można również wymieszać z ½ szklanki niegazowanej wody. Nie należy stosować żadnych innych płynów, gdyż otoczka zabezpieczająca przed działaniem soku żołądkowego może rozpuścić się. Tabletkę z wodą należy mieszać, dopóki tabletka nie rozpadnie się. Płyn z peletkami należy wypić natychmiast lub w ciągu 15 minut. Następnie należy ponownie napełnić wodą szklankę do połowy, zamieszać i wypić. Peletek nie należy żuć ani rozgryzać.

W przypadku pacjentów, którzy nie mogą połykać, tabletki można wymieszać z niegazowaną wodą i podawać przez sondę żołądkową. Ważne jest sprawdzenie, czy została wybrana odpowiednia strzykawka i sonda. Instrukcja dotycząca przygotowania i podania leku – patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzoimidazolów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
Ezomeprazolu nie wolno stosować w skojarzeniu z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku jakichkolwiek niepokojących objawów (np. znacznego, niezamierzonego zmniejszenia masy ciała, nawracających wymiotów, trudności w połykaniu, krwawych wymiotów lub smolistych stolców) oraz w przypadku podejrzenia lub rozpoznania wrzodu żołądka, należy wykluczyć nowotworowe podłoże choroby, gdyż leczenie ezomeprazolem może łagodzić objawy i opóźniać rozpoznanie.

Długotrwałe stosowanie
Pacjenci długotrwale leczeni produktem Stomezul (zwłaszcza jeśli leczenie trwa dłużej niż rok) powinni pozostawać pod regularną kontrolą lekarską.

Stosowanie doraźne
Pacjentów stosujących lek doraźnie należy poinformować o konieczności skontaktowania się z lekarzem w przypadku zmiany charakteru objawów.

Eradykacja *Helicobacter pylori*
Jeśli ezomeprazol przepisywany jest w celu eradykacji *Helicobacter pylori*, należy brać pod uwagę możliwe interakcje substancji czynnej ze wszystkimi składnikami terapii trójlekowej. Klarytromycyna jest silnym inhibitorem CYP3A4, dlatego podczas stosowania terapii trójlekowej u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne produkty lecznicze metabolizowane przez CYP3A4 (takie jak cyzapryd), należy uwzględnić przeciwwskazania i interakcje klarytromycyny.

Zakażenia przewodu pokarmowego
Leczenie inhibitorami pompy protonowej może powodować nieznaczne zwiększenie ryzyka zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Wchłanianie witaminy B_{12}
Ezomeprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B_{12} (cyjanokobalaminy) na skutek hipo- lub achlorhydrii. Należy to wziąć pod uwagę podczas długotrwałego leczenia pacjentów ze zmniejszonymi zapasami witaminy B_{12} lub czynnikami ryzyka dla zmniejszonego jej wchłaniania.

Hipomagnezemia
U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej, takimi jak ezomeprazol, przez co najmniej trzy miesiące (w większości przypadków przez rok) notowano ciężką hipomagnezemię. Mogą występować ciężkie objawy (takie jak uczucie zmęczenia, tężyczka, majaczenie, drgawki, zawroty głowy i komorowe zaburzenia rytmu serca), jednak mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać przeoczone. U większości pacjentów hipomagnezemia wyrównywała się po podaniu magnezu i odstawieniu inhibitora pompy protonowej.
U pacjentów, u których przewiduje się długotrwałe leczenie lub którzy przyjmują inhibitory pompy protonowej jednocześnie z digoksyną bądź lekami powodującymi hipomagnezemię (np. lekami moczopędnymi), lekarz powinien rozważyć oznaczenie stężenia magnezu przed rozpoczęciem leczenia inhibitorem pompy protonowej, a następnie okresowo w trakcie leczenia.

Ryzyko złamań
Inhibitory pompy protonowej, zwłaszcza stosowane w dużych dawkach i przez długi czas (ponad 1 rok) mogą umiarkowanie zwiększyć ryzyko złamania biodra, nadgarstka i kręgosłupa, głównie u osób w podeszłym wieku lub osób z innymi znanymi czynnikami ryzyka. Badania obserwacyjne wskazują, że inhibitory pompy protonowej mogą zwiększyć ogólne ryzyko złamań o 10-40%. Przyczyną tego wzrostu mogą być w niektórych przypadkach inne czynniki ryzyka. Pacjentom zagrożonym osteoporozą należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi wytycznymi klinicznymi, a także podawać odpowiednie ilości witaminy D i wapnia.

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

Ciężkie skórne działania niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions,* SCARs)
Ciężkie skórne działania niepożądane (SCARs) takie jak rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme,* EM), zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome,* SJS), toksyczna rozpływna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis,* TEN), reakcja polekowa z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), które mogą zagrażać życiu lub spowodować zgon, zgłaszano bardzo rzadko w związku z leczeniem esomeprazolem.
Pacjentów należy poinformować o podmiotowych i przedmiotowych objawach ciężkiej reakcji skórnej typu EM/SJS/TEN/DRESS, a w przypadku zaobserwowania jakichkolwiek objawów wskazujących na taką reakcję powinni oni natychmiast zasięgnąć porady lekarza. Stosowanie esomeprazolu należy przerwać natychmiast po wystąpieniu podmiotowych i przedmiotowych objawów ciężkich reakcji skórnych. W razie konieczności pacjent powinien zostać objęty dodatkową opieką medyczną/ścisłą kontrolą. U pacjentów, u których wystąpiły reakcje typu EM/SJS/TEN/DRESS, nie należy wznawiać stosowania leku po ustąpieniu działań niepożądanych.

Leczenie skojarzone z innymi produktami leczniczymi
Nie zaleca się jednoczesnego podawania ezomperazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeśli skojarzone stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej uznano za konieczne, zaleca się dokładną obserwację kliniczną wraz ze zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg z rytonawirem do 100 mg. Nie należy podawać dawki większej niż 20 mg ezomeprazolu.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Na początku lub po zakończeniu leczenia ezomeprazolem należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19.

Obserwuje się interakcję między klopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5), ale jej znaczenie kliniczne nie jest jasne. Dla ostrożności nie zaleca się jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i klopidogrelu.

Jeśli ezomeprazol przepisywany jest do stosowania doraźnego, należy brać pod uwagę wpływ wahań jego stężenia w osoczu na możliwość interakcji z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 4.5).

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych
Zwiększone stężenie chromograniny A (CgA) może zakłócać badanie w kierunku wykrycia guzów neuroendokrynnych. W celu uniknięcia tego działania leczenie ezomeprazolem należy przerwać na co najmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeśli po początkowym oznaczeniu stężenie CgA i gastryny nie powróciło do wartości referencyjnych, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od przerwania stosowania inhibitora pompy protonowej.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu
Produkt leczniczy zawiera glukozę i sacharozę. Pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy, nie powinni przyjmować produktu leczniczego.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ ezomeprazolu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH
Zahamowanie wytwarzania kwasu solnego w żołądku podczas leczenia ezomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej może zmniejszyć lub zwiększyć wchłanianie produktów leczniczych, których wchłanianie zależy od kwaśności (pH) soku żołądkowego. Podobnie jak w przypadku stosowania innych leków zmniejszających kwaśność soku żołądkowego, podczas leczenia ezomeprazolem wchłanianie ketokonazolu, itrakonazolu i erlotynibu może zmniejszyć się, a wchłanianie digoksyny może zwiększyć się. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg/dobę) i digoksyny u zdrowych osób zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u dwóch spośród dziesięciu osób). Rzadko spotykane są doniesienia o toksycznym działaniu digoksyny, jednak należy zachować ostrożność, jeśli duże dawki ezomeprazolu stosowane są u pacjentów w podeszłym wieku. Należy w takim przypadku zwiększyć kontrolę działania digoksyny u tych pacjentów.

Inhibitory proteaz
Obserwowano interakcje omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteaz. Mechanizmy i znaczenie kliniczne obserwowanych interakcji nie zawsze są znane. Zwiększone pH soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może zmieniać wchłanianie inhibitorów proteaz. Innym możliwym mechanizmem interakcji jest hamowanie aktywności CYP2C19. Notowano zmniejszone stężenie w surowicy atazanawiru i nelfinawiru stosowanych jednocześnie z omeprazolem, dlatego nie zaleca się ich skojarzonego podawania. Jednoczesne podawanie zdrowym ochotnikom omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 100 mg spowodowało znaczne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie wartości AUC, C_{max} i C_{min} o około 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne codzienne podawanie zdrowym ochotnikom omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem 400 mg/rytonawirem 100 mg spowodowało, że ekspozycja na atazanawir była o około 30% mniejsza niż ekspozycja obserwowana po podaniu atazanawiru 300 mg/rytonawiru 100 mg raz na dobę bez omeprazolu (20 mg raz na dobę). Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z nelfinawirem zmniejszyło średnią wartość AUC, C_{max} i C_{min} nelfinawiru o 36-39%, a średnią wartość AUC, C_{max} i C_{min} aktywnego farmakologicznie metabolitu M8 o 75-92%.
Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne oraz właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu, nie zaleca się jednoczesnego stosowania ezomeprazolu z atazanawirem (patrz punkt 4.4), a jednoczesne stosowanie z ezomeprazolu z nelfinawirem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).
Omeprazol (40 mg raz na dobę) zwiększał stężenie stosowanego jednocześnie sakwinawiru (w skojarzeniu z rytonawirem) w surowicy o 80-100%. Podawanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na

dobę nie wpływało na ekspozycję na darunawir i amprenawir (jednocześnie oba stosowane w skojarzeniu z rytonawirem). Ezomeprazol podawany w dawce 20 mg raz na dobę nie miał wpływu na ekspozycję na amprenawir (stosowany razem z rytonawirem i bez rytonawiru). Leczenie omeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę nie miał wpływu na ekspozycję na lopinawir (stosowany jednocześnie z rytonawirem).

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C19
Ezomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm. Dlatego stosowanie ezomeprazolu razem z innymi produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może prowadzić do zwiększenia stężenia tych produktów leczniczych w osoczu i konieczności zmniejszenia ich dawki. Należy o tym pamiętać, zwłaszcza w przypadku przepisywania ezomeprazolu do stosowania doraźnego.

Diazepam
Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powodowało zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu (substratu CYP2C19).

Fenytoina
U pacjentów z padaczką jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg i fenytoiny powodowało zwiększenie o 13% minimalnych stężeń fenytoiny w osoczu. W przypadku rozpoczynania lub zakończenia leczenia ezomeprazolem zaleca się kontrolowanie stężeń fenytoiny w osoczu.

Worykonazol
Omeprazol (40 mg na dobę) zwiększał wartości C_{max} i AUC_{τ} worykonazolu (substratu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

Warfaryna
W badaniu klinicznym wykazano, że podczas jednoczesnego podawania ezomeprazolu w dawce 40 mg pacjentom leczonym warfaryną, czas krzepnięcia znajdował się w dopuszczalnych granicach. Jednak po wprowadzeniu leku do obrotu opisano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości INR podczas leczenia skojarzonego. Podczas rozpoczynania lub zakończenia podawania ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny zaleca się kontrolowanie wskaźnika INR.

Cylostazol
Omeprazol i ezomeprazol są inhibitorami izoenzymu CYP2C19. W krzyżowym badaniu u zdrowych osób omeprazol w dawce 40 mg zwiększał wartość C_{max} i AUC cylostazolu odpowiednio o 18% i 26%, a jednego z jego czynnych metabolitów o 29% i 69%.

Cyzapryd
U zdrowych ochotników jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg i cyzaprydu powodowało zwiększenie o 32% pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) i wydłużenie okresu półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) o 31%, bez znaczącego zwiększenia w osoczu maksymalnych stężeń cyzaprydu. Nieznaczne wydłużenie odstępu QTc, które obserwowano po podaniu samego cyzaprydu, nie zwiększało się po podaniu cyzaprydu w skojarzeniu z ezomeprazolem (patrz także punkt 4.4).

Klopidogrel
Wyniki badań z udziałem zdrowych osób wykazały istnienie farmakokinetyczno-farmakodynamicznej (PK/PD) interakcji między klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg, dawka podtrzymująca 75 mg/dobę) a ezomeprazolem (doustnie 40 mg/dobę), powodującej zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu średnio o 40% i zmniejszenie maksymalnego zahamowania indukowanej ADP agregacji płytek krwi średnio o 14%.

W badaniu z udziałem zdrowych osób jednoczesne podanie klopidogrelu z produktem leczniczym o ustalonej dawce, zawierającym 20 mg omeprazolu i 81 mg kwasu acetylosalicylowego (ASA)

powodowało zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu o prawie 40% w porównaniu z podaniem samego klopidogrelu. Jednak maksymalne zahamowanie indukowanej ADP agregacji płytek było w obu grupach (klopidogrel *vs.* klopidogrel + (ezomeprazol + ASA) takie samo.

Na podstawie badań obserwacyjnych i klinicznych nie wysnuto jednoznacznych wniosków dotyczących klinicznych skutków tej famokokinetyczno-farmakodynamicznej interakcji ezomeprazolu w odniesieniu do występowania znaczących zdarzeń sercowo-naczyniowych. Dla ostrożności odradza się jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i klopidogrelu.

Takrolimus
Opisano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z ezomeprazolem. Należy ściśle kontrolować stężenie takrolimusu oraz czynność nerek (klirens kreatyniny) i, w razie konieczności, dostosować dawkę takrolimusu.

Metotreksat
Istnieją doniesienia o zwiększeniu stężenia metotreksatu po jednoczesnym podaniu z inhibitorami pompy protonowej. Jeśli metotreksat stosowany jest w dużych dawkach, może być konieczne rozważenie czasowego odstawienia ezomeprazolu.

Brak znaczących klinicznie interakcji ezomeprazolu z badanymi produktami leczniczymi

Amoksycylina i chinidyna
Wykazano, że ezomeprazol nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę amoksycyliny lub chinidyny.

Naproksen lub rofekoksyb
Krótkotrwałe badania oceniające jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z naproksenem lub z rofekoksybem nie wykazały klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę ezomeprazolu

Produkty lecznicze, które hamują aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4
Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podanie ezomeprazolu z inhibitorem CYP3A4, klarytromycyną (500 mg dwa razy na dobę), spowodowało podwojenie ekspozycji (AUC) na ezomeprazol. Jednoczesne podanie ezomeprazolu z lekiem hamującym zarówno CYP2C19, jak i CYP3A4, może powodować ponaddwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Worykonazol, który jest inhibitorem CYP2C19 i CYP3A4, zwiększał wartość AUC_{τ} dla omeprazolu o 280%. Dostosowanie dawki ezomeprazolu w takich sytuacjach nie zawsze jest konieczne. Jednak dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby oraz w przypadku, gdy wskazane jest długotrwałe leczenie.

Produkty lecznicze, które indukują aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4
Produkty lecznicze, które indukują aktywność izoenzymu CYP2C19 lub CYP3A4, lub obu (takie jak ryfampicyna i ziele dziurawca), mogą powodować zmniejszenie stężenia ezomeprazolu w surowicy przez zwiększenie szybkości jego metabolizmu.

Dzieci i młodzież
Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża
Dane kliniczne dotyczące stosowania ezomeprazolu w okresie ciąży są niewystarczające. Dane z badań epidemiologicznych dotyczące większej liczby kobiet w ciąży nie wykazały, aby mieszanina racemiczna, omeprazol, wywoływała wady rozwojowe lub działała toksycznie na płód. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej nie

wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, porodu i rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania ezomeprazolu kobietom w ciąży.
Umiarkowana liczba danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300 do 1000 przypadków) nie wskazuje, aby ezomeprazol powodował wystąpienie wad wrodzonych lub działał toksycznie na płód i (lub) noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Karmienie piersią
Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka kobiecego. Informacje na temat działania ezomeprazolu na noworodki i niemowlęta są niewystarczające. Ezomeprazolu nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

Płodność
Badania na zwierzętach z zastosowaniem podawanego doustnie omeprazolu (mieszaniny racemicznej) nie wykazują wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania maszyn

Ezomeprazol wywiera nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Zgłaszano takie działania niepożądane, jak zawroty głowy (niezbyt często) i niewyraźne widzenie (rzadko), patrz punkt 4.8. Jeśli objawy takie występują u pacjenta, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa
Do działań niepożądanych najczęściej notowanych w badaniach klinicznych (oraz po wprowadzeniu ezomeprazolu do obrotu) należą: ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności. Ponadto profil bezpieczeństwa ezomeprazolu w różnych postaciach farmaceutycznych, różnych wskazaniach, grupach wiekowych i populacjach pacjentów jest zbliżony. Nie stwierdzono występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaną dawką.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych
Podczas badań klinicznych dotyczących ezomeprazolu oraz po wprowadzeniu go do obrotu obserwowano lub spodziewano się wystąpienia następujących polekowych działań niepożądanych. Żadne z nich nie było zależne od dawki. Częstość działań niepożądanych określono zgodnie z klasyfikacją MedDRA: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/10); niezbyt często (≥1/1000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1000); bardzo rzadko (<1/10 000); częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

	Często	**Niezbyt często**	**Rzadko**	**Bardzo rzadko**	**Częstość nieznana**
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			Leukopenia, małopłytkowość	Agranulocytoza, pancytopenia	
Zaburzenia układu immunologicznego			Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna lub wstrząs		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		Obrzęki obwodowe	Hiponatremia		Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia

					może korelować z hipokalcemią Hipomagnezemia może również wiązać się z hipokaliemią
Zaburzenia psychiczne		Bezsenność	Pobudzenie psychoruchowe, splątanie, depresja	Agresywność, omamy	
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Zawroty głowy pochodzenia ośrodkowego, parestezje, senność	Zaburzenia smaku		
Zaburzenia oka			Nieostre widzenie		
Zaburzenia ucha i błędnika		Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego			
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			Skurcz oskrzeli		
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności i (lub) wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, drożdżyca przewodu pokarmowego		Mikroskopowe zapalenie okrężnicy
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		Zwiększona aktywność enzymów wątrobowych	Zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki	Niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka	Łysienie, nadwrażliwość na światło	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka, Reakcja polekowa z eozynofilią i objawami	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)

				ogólnoustrojowymi (ang. *Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms,* DRESS)	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		Złamanie biodra, nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)	Bóle stawów, bóle mięśni	Osłabienie siły mięśniowej	
Zaburzenia nerek i dróg moczowych				Śródmiąższowe zapalenie nerek; u niektórych pacjentów notowano jednocześnie niewydolność nerek	
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi				Ginekomastia	
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			Złe samopoczucie, nasilone pocenie się		

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

Objawy
Dotychczasowe doświadczenie dotyczące celowego przedawkowania są ograniczone. Objawami opisywanymi w związku z zażyciem 280 mg leku były dolegliwości żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały znaczących skutków.

Leczenie
Nie jest znana swoista odtrutka. Ezomeprazol jest w dużym stopniu związany z białkami osocza, dlatego nie ulega łatwo dializie. Tak, jak w każdym innym przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie wrzodowej i chorobie refluksowej, inhibitory pompy protonowej
Kod ATC: A02BC05

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu. Zmniejsza on wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez swoisty, ukierunkowany mechanizm działania. Ezomeprazol jest swoistym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych żołądka. Oba izomery omeprazolu (R i S) mają podobne działanie farmakodynamiczne.

Mechanizm działania
Ezomperazol jest słabą zasadą. Jest on gromadzony i przekształcany do postaci czynnej w silnie kwaśnym środowisku kanalików wydzielniczych komórek okładzinowych żołądka, gdzie hamuje aktywność enzymu H^+/K^+-ATP-azy (pompy protonowej) i podstawowe oraz stymulowane wydzielanie kwasu solnego.

Działania farmakodynamiczne
Po podaniu doustnym ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg początek działania występuje w ciągu jednej godziny. Po powtarzanym podawaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę przez pięć dni średnie maksymalne wydzielanie kwasu solnego stymulowanego pentagastryną zmniejszało się o 90% (pomiar wykonano po 6 do 7 godzin od podania dawki w piątym dniu stosowania leku).

U pacjentów z objawową chorobą refluksową przełyku, po pięciu dniach doustnego podawania ezomeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg, wartość pH w żołądku powyżej 4 utrzymywała się średnio przez, odpowiednio, 13 godzin i 17 godzin w ciągu doby. Odsetek pacjentów, u których wartość pH w żołądku powyżej 4 po zastosowaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg utrzymywała się przez co najmniej 8, 12 i 16 godzin, wynosił odpowiednio 76%, 54% i 24%. Po podaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg odpowiednie wartości wynosiły 97%, 92% i 56%.

Posługując się wartością AUC, jako parametrem zastępczym wobec stężeń w osoczu, wykazano zależność między hamowaniem wydzielania kwasu solnego a ekspozycją na ezomeprazol.

Działanie lecznicze wynikające z hamowania wydzielania kwasu solnego
Wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku uzyskuje się u około 78% pacjentów leczonych ezomeprazolem w dawce 40 mg przez 4 tygodnie i u 93% pacjentów leczonych tą samą dawką przez 8 tygodni.

Tygodniowe leczenie ezomeprazolem w dawce 20 mg dwa razy na dobę w skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykami powoduje skuteczną eradykację *H. pylori* u około 90% pacjentów. W przypadku niepowikłanej choroby wrzodowej dwunastnicy, po tygodniowym leczeniu eradykacyjnym nie jest konieczne dalsze stosowanie produktów leczniczych hamujących wydzielanie kwasu w celu skutecznego wygojenia wrzodów i ustąpienia objawów.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, pacjentów z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem z wrzodu trawiennego (w klasyfikacji Forresta Ia, Ib, IIa lub IIb, odpowiednio 9%, 43%, 38% i 10%) przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezomeprazol w infuzji dożylnej (n=375) lub do grupy placebo (n=389).
Po endoskopowej ocenie hemostazy pacjentom podawano 80 mg ezomeprazolu w trwającej 30 minut infuzji dożylnej, a następnie ezomeprazol w ciągłej infuzji z szybkością 8 mg/godzinę lub placebo przez 72 godziny. Po upływie początkowych 72 godzin wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie 40 mg ezomeprazolu przez 27 dni (faza otwarta) w celu zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Nawrót krwawienia w ciągu 3 dni wystąpił u 5,9% pacjentów otrzymujących ezomeprazol i u 10,3% pacjentów z grupy placebo. Po 30 dniach od zakończenia leczenia nawrót krwawienia wystąpił u 7,7% pacjentów leczonych ezomeprazolem i odpowiednio 13,6% pacjentów z grupy placebo.

Podczas leczenia przeciwwydzielniczymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy zwiększa się w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwaśności wewnątrzżołądkowej.. Zwiększenie stężenia

chromograniny A (CgA) może zakłócać badanie wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy przerwać w okresie od 5 dni do 2 tygodni przed pomiarem stężenia CgA. Ma to na celu umożliwienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego w wyniku leczenia inhibitorami pompy protonowej, do zakresu referencyjnego.

Podczas długotrwałego leczenia ezomeprazolem obserwowano zarówno u dzieci, jaki i u dorosłych zwiększoną liczbę komórek ECL, prawdopodobnie związaną ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Uznaje się, że działanie to nie ma znaczenia klinicznego.

Podczas długotrwałego leczenia produktami leczniczymi hamującymi wydzielanie kwasu solnego opisywano nieco większą częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu solnego. Mają one charakter łagodny i są prawdopodobnie przemijające.

Zmniejszenie z różnych przyczyn kwaśności w żołądku, w tym spowodowane działaniem inhibitorów pompy protonowej, zwiększa liczbę bakterii standardowo obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie inhibitorami pompy protonowej może powodować nieznaczne zwiększenie ryzyka zakażeń układu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter* oraz (u pacjentów hospitalizowanych) *Clostridium difficile*.

Skuteczność kliniczna
W dwóch badaniach z zastosowaniem ranitydyny, jako aktywnego leku porównawczego, ezomeprazol był bardziej skuteczny w leczeniu wrzodów żołądka u pacjentów przyjmujących NLPZ, w tym również selektywne inhibitory COX-2.

W dwóch badaniach ezomeprazol był bardziej skuteczny niż placebo w zapobieganiu chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów (w wieku >60 lat i (lub) z przebytą chorobą wrzodową) przyjmujących NLPZ, w tym również selektywne inhibitory COX-2.

Dzieci i młodzież
W badaniu z udziałem dzieci i młodzieży z chorobą refluksową przełyku (w wieku od poniżej 1 roku do 17 lat) otrzymujących przez długi czas inhibitor pompy protonowej, u 61% pacjentów stwierdzono hiperplazję komórek ECL mniejszego stopnia bez rozpoznanego znaczenia klinicznego. Nie stwierdzono rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka ani rakowiaków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie
Ezomeprazol jest nietrwały w środowisku kwaśnym, dlatego podawany jest doustnie w postaci powlekanych granulek dojelitowych. W warunkach *in vivo* konwersja do izomeru R nie odgrywa istotnej roli. Wchłanianie ezomeprazolu jest szybkie, a maksymalne stężenia w osoczu uzyskuje się po upływie około 1 do 2 godzin po podaniu dawki. Całkowita biodostępność wynosi 64% po podaniu pojedynczej dawki 40 mg i zwiększa się do 89% po wielokrotnym dawkowaniu raz na dobę. Odpowiednie wartości po podaniu dawki 20 mg wynoszą 50% i 68%.
Spożywanie pokarmu zarazem opóźnia i zmniejsza wchłanianie ezomeprazolu, choć nie wpływa to znacząco na działanie ezomeprazolu na kwaśność treści żołądkowej.

Dystrybucja
U osób zdrowych pozorna objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 0,22 l/kg masy ciała. Ezomeprazol jest w 97% związany z białkami osocza.

Metabolizm
Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ CYP cytochromu P450. Główną rolę w metabolizmie ezomeprazolu odgrywa polimorficzny izoenzym CYP2C19, odpowiedzialny za powstawanie hydroksy- i demetylowych metabolitów ezomeprazolu. Pozostała część leku jest metabolizowana z udziałem innego swoistego izoenzymu, CYP3A4, który odpowiada za powstawanie

sulfonu ezomeprazolu - głównego metabolitu obecnego w osoczu.

Wydalanie
Poniższe parametry ilustrują głównie farmakokinetykę u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19 (tzw. szybko metabolizujących).

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 l/godzinę po podaniu dawki pojedynczej i około 9 l/godz. po dawkach wielokrotnych. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1,3 godziny po wielokrotnym dawkowaniu raz na dobę. Ezomeprazol jest w całości usuwany z osocza w okresie między dawkami, bez tendencji do kumulacji w przypadku dawkowania raz na dobę.

Główne metabolity ezomeprazolu nie wpływają na wydzielanie kwasu solnego w żołądku. Prawie 80% dawki doustnej ezomeprazolu jest wydalane w postaci metabolitów w moczu, a pozostała część z kałem. Mniej niż 1% leku macierzystego wykrywane jest w moczu.

Liniowość i nieliniowość
Farmakokinetykę ezomeprazolu badano stosując dawki do 40 mg dwa razy na dobę. Pole pod krzywą zależności stężenia od czasu zwiększa się podczas wielokrotnego dawkowania ezomeprazolu. Zwiększenie to jest zależne od dawki i powoduje większe niż proporcjonalne zwiększenie wartości AUC po podaniu wielokrotnym. Zależność od czasu i dawki jest wynikiem zmniejszenia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i klirensu ustrojowego, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego sulfonowy metabolit.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby wolno metabolizujące
Około 2,9±1,5% populacji nie posiada czynnego izoenzymu CYP2C19 i nosi nazwę wolno metabolizujących. U tych osób metabolizm ezomeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie przez CYP3A4. Po wielokrotnym podawaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu była około dwukrotnie większa u osób wolno metabolizujących niż u osób posiadających czynny izoenzym CYP2C19 (szybko metabolizujących). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były większe o około 60%. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Osoby w podeszłym wieku
Metabolizm ezomeprazolu nie zmienia się istotnie u osób w podeszłym wieku (71-80 lat).

Płeć
Po podaniu dawki pojedynczej 40 mg ezomeprazolu średnia wartość pola pod krzywą zależności stężenia od czasu jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Po wielokrotnym dawkowaniu leku raz na dobę nie obserwuje się różnic zależnych od płci. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności wątroby
Metabolizm ezomeprazolu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby może być zaburzony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tempo metabolizmu jest zmniejszone, co powoduje podwojenie wartości pola pod krzywą zależności stężenia od czasu dla ezomeprazolu. Z tego względu u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 20 mg.
Ezomeprazol lub jego główne metabolity nie wykazują tendencji do kumulacji podczas stosowania leku raz na dobę.

Zaburzenia czynności nerek
Nie przeprowadzono badań u pacjentów ze zmniejszoną wydolnością nerek. Nerki odpowiadają za wydalanie metabolitów ezomeprazolu, ale nie leku macierzystego, dlatego nie należy oczekiwać zmian metabolizmu ezomeprazolu u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Populacja pediatryczna

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat
Po wielokrotnym podawaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg i 40 mg, całkowita ekspozycja (AUC) oraz czas do uzyskania maksymalnego stężenia w osoczu (t_{max}) u młodzieży w wieku od 12 do18 lat były podobne do wartości stwierdzanych u osób dorosłych dla obu stosowanych dawek.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, rakotwórczości oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa, nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka. Niżej wymieniono działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, ale występowały w badaniach na zwierzętach przy ekspozycji podobnej do ekspozycji w warunkach klinicznych i mogą mieć znaczenie dla stosowania u ludzi. Badania działania rakotwórczego u szczurów, którym podawano mieszaninę racemiczną, wykazały rozrost komórek ECL żołądka i rakowiaki. Działania stwierdzane u szczurów są wynikiem długotrwałej, znacznej hipergastrynemii, wtórnej w stosunku do zmniejszonego wytwarzania kwasu solnego w żołądku i obserwowano je u szczurów po długotrwałym stosowaniu innych leków hamujących wytwarzanie kwasu solnego w żołądku.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki
Sacharoza, ziarenka (710-900 μm)
- Sacharoza
- Skrobia kukurydziana
- Glukoza ciekła

Hydroksypropyloceluloza
Powidon
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)
Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30%
Glicerolu monostearynian
Glikol propylenowy
Kwas stearynowy
Polisorbat 80
Symetykon
Celuloza mikrokrystaliczna
Makrogol 6000
Krospowidon
Krzemionka koloidalna bezwodna
Magnezu stearynian

Tabletki 20 mg
Otoczka
Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żelaza tlenek, żółty (E172)
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

Tabletki 40 mg

Otoczka
Hypromeloza
Makrogol 6000
Tytanu dwutlenek (E171)
Talk
Żelaza tlenek, czerwony (E172)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry z folii Aluminium/Aluminium
2 lata

Blistry z folii Aclar/Aluminium
18 miesięcy

Butelki z HDPE
2 lata
Okres ważności po pierwszym otwarciu: 6 miesięcy
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C. Przechowywać butelkę szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium i Aclar/Aluminium
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.

Butelki z HDPE
Warunki przechowywania przed otwarciem butelki:
Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.
Warunki przechowywania po pierwszym otwarciu: patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry z folii Aluminium/Aluminium i Aclar/Aluminium, zawierające 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 x 1 i 100 tabletek dojelitowych.

Butelki z HDPE z wieczkiem PP i środkiem pochłaniającym wilgoć, zawierające 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 98, 100 i 250 tabletek dojelitowych.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podawanie leku przez sondę żołądkową
1. Włożyć tabletkę do odpowiedniej strzykawki i napełnić strzykawkę około 25 ml wody i około 5 ml powietrza.
   W przypadku niektórych sond konieczne jest rozpuszczenie tabletki w 50 ml wody w celu uniknięcia zatkania sondy przez peletki.
2. Natychmiast po dodaniu wody wstrząsać strzykawką przez około 2 minut, aż tabletka rozpadnie się.
3. Trzymając strzykawkę końcówką do góry sprawdzić, czy końcówka nie jest zatkana.
4. Połączyć strzykawkę z sondą w pozycji opisanej powyżej.

5. Wstrząsnąć strzykawką i odwrócić ją końcówką do dołu. Natychmiast wstrzyknąć 5-10 ml zawartości do sondy. Po podaniu odwrócić strzykawkę do góry i wstrząsnąć. Trzymać strzykawkę końcówką do góry, aby uniknąć jej zatkania.
6. Odwrócić strzykawkę końcówką do dołu i natychmiast wstrzyknąć następnych 5-10 ml do sondy. Powtarzać te czynności, aż strzykawka będzie pusta.
7. Napełnić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza. W razie konieczności powtórzyć czynności opisane w punkcie 5, aby spłukać ewentualny osad pozostający w strzykawce. W przypadku niektórych sond konieczne jest dodanie 50 ml wody.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
A-6250 Kundl, Austria

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Tabletki 20 mg	Pozwolenie nr 15997
Tabletki 40 mg	Pozwolenie nr 15998

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.09.2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 25.07.2013 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

21.01.2025 r.