

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazole SUN, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Sód. Każda fiolka zawiera <1 mmol sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Biały do białawego liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Esomeprazole SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, jest wskazany do stosowania 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 leczniczy Esomeprazole SUN, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji, jest wskazany do stosowania 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 (ang. gastroesophageal reflux disease, 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 produktu leczniczego doustnie, można stosować leczenie pozajelitowe w dawce od 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 produkt leczniczy 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 rozpocząć leczenie doustne.

Zapobieganie nawrotom krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy

Po leczeniu endoskopowym z powodu 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 pozajelitowym należy kontynuować doustne leczenie hamujące wydzielanie kwasu.

Sposób podawania

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

Wstrzyknięcie

Dawka 40 mg

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

Dawka 20 mg

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

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).

Szczególne grupy pacjentów*Zaburzenia czynności nerek*

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

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

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

*Dzieci i młodzież*Dawkowanie*Dzieci i młodzież (od 1 do 18 lat)**Hamowanie wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe*

U pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku (GERD), którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego 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

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

WstrzyknięcieDawka 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 produktem leczniczym Esomeprazole SUN może łagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźniać jej rozpoznanie.

Zakażenia przewodu pokarmowego

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

Wchłanianie witaminy B₁₂

Esomperazol, podobnie jak wszystkie produkty lecznicze 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, uczucie zawrotu głowy oraz arytmia komorowa, ale mogą one rozwijać się powoli i zostać niezauważone. U większości

pacjentów z hipomagnezmią objawy zmniejszają się po zastosowaniu produktów leczniczych uzupełniających magnez i przerwaniu stosowania PPI. U pacjentów, u których przewidywana jest długotrwała terapia lub którzy stosują PPI jednocześnie z digoksyną lub innymi produktami leczniczymi mogącymi powodować hipomagnezmię (np. z diuretykami), 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 kości biodrowej, 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%. Częściowo za zwiększenie ryzyka mogą być odpowiedzialne inne czynniki ryzyka. Pacjentom z ryzykiem rozwoju osteoporozy należy zapewnić opiekę zgodnie z aktualnymi zaleceniami klinicznymi oraz zalecić przyjmowanie witaminy D i wapnia w odpowiedniej ilości.

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

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

Jednoczesne podawanie z innymi produktami leczniczymi

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 rytonawiru. Nie należy stosować dawki esomeprazolu większej niż 20 mg.

Esomeprazol jest inhibitorem enzymu CYP2C19. Podczas rozpoczynania stosowania esomeprazolu oraz przed jego zakończeniem należy brać pod uwagę możliwe interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez ten enzym. Obserwowano interakcje między kłopidogrelem i esomeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji jest niepewne. Zapobiegawczo należy unikać jednoczesnego stosowania esomeprazolu i kłopidogrelu.

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (ang. *severe cutaneous adverse reactions*, SCARS)

Ciężkie skórne reakcje niepożądane (SCARS), takie jak rumień wielopostaciowy (ang. *erythema multiforme*, EM), zespół Stevensa-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS), toksyczna rozplywna martwica naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN) oraz reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (ang. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS), które mogą zagrażać życiu lub spowodować zgon były zgłaszane bardzo rzadko w związku z leczeniem ezomeprazolem.

Pacjentów należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych ciężkiej reakcji skórnej EM/SJS/TEN/DRESS i niezwłocznie zasięgnąć porady lekarza, gdy zaobserwują jakiegokolwiek objawy podmiotowe i przedmiotowe.

Esomeprazol należy odstawić natychmiast po wystąpieniu objawów podmiotowych i przedmiotowych ciężkich reakcji skórnych i, w razie konieczności, należy zapewnić dodatkową opiekę medyczną/ścisłą obserwację.

Nie należy ponownie podawać leku pacjentom z EM/SJS/TEN/DRESS.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

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

Ten produkt leczniczy zawiera 0,74 mmol sodu (lub 17 mg) na maksymalną dawkę dobową, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ esomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne produktów leczniczych

Inhibitory proteaz

Stwierdzono, że omeprazol wykazuje interakcje z niektórymi inhibitorami proteaz. Kliniczne znaczenie oraz mechanizm tych stwierdzonych 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 produktów leczniczych. Równoległe stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem 300 mg/rytonawirem 100 mg u zdrowych ochotników skutkowało istotnym zmniejszeniem ekspozycji na atazanawir (w przybliżeniu 75% zmniejszenie AUC, C_{max} oraz C_{min}). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z atazanawirem 400 mg/rytonawirem 100 mg u zdrowych ochotników skutkowało zmniejszeniem ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu z ekspozycją obserwowaną podczas stosowania atazanawiru w dawce 300 mg/rytonawiru 100 mg raz na dobę bez jednoczesnego stosowania omeprazolu 20 mg raz na dobę. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zmniejszało średnie wartości AUC, C_{max} i 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 działanie 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 produktami leczniczymi z grupy PPI. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie czasowego wstrzymania stosowania esomeprazolu.

Takrolimus

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

Produkty lecznicze, których wchłanianie jest zależne od pH

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

Produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C19

Esomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego esomeprazol. Z tego względu podawanie esomeprazolu równocześnie z produktami leczniczymi metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie stężenia tych produktów leczniczych w osoczu, w związku z czym konieczne może być zmniejszenie dawek tych produktów leczniczych. Nie prowadzono badań interakcji *in vivo* po zastosowaniu dużych dawek dożylnych (80 mg + 8 mg/h). Wpływ esomeprazolu na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP2C19 może być większy podczas stosowania dożylnego, dlatego należy bardzo dokładnie kontrolować czy u pacjentów występują działania niepożądane podczas 3-dniowego okresu podawania produktu leczniczego dożylnie.

Diazepam

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

Fenytoina

U pacjentów z padaczką jednoczesne doustne podanie esomeprazolu w dawce 40 mg i fenytoiny powoduje zwiększenie minimalnego stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. Dlatego zaleca się 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_{τ} worykonazolu (substratu dla enzymu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

Cylostazol

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

Cyzapryd

Podanie zdrowym ochotnikom esomeprazolu doustnie w dawce 40 mg jednocześnie z cyzaprydem spowodowało zwiększenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenie – czas (AUC) o 32% dla cyzaprydu oraz wydłużenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) cyzaprydu o 31%. Nie zaobserwowano natomiast istotnego wzrostu stężenia maksymalnego (C_{max}) cyzaprydu w surowicy. Nieznaczne wydłużenie odstępu QTc obserwowane po podaniu samego cyzaprydu nie podlegało dalszemu zwiększeniu podczas stosowania cyzaprydu łącznie z esomeprazolem.

Warfaryna

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

Klopidogrel

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

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

Badane produkty lecznicze niewykazujące klinicznie istotnej interakcji*Amoksycylina lub chinidyna*

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

Naproksen lub rofekoksyb

W badaniach służących ocenie jednoczesnego stosowania esomeprazolu oraz naproksenu lub rofekoksytu nie stwierdzono żadnych klinicznie istotnych interakcji farmakokinetycznych w badaniach krótkoterminowych.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę esomeprazolu*Produkty lecznicze, które hamują aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4*

Esomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne, doustne podawanie esomeprazolu z inhibitorem CYP3A4, klarytromycyną (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_t 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, które indukują aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji zostały przeprowadzone tylko u osób dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

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

Umiarkowana ilość danych dotyczących kobiet w ciąży (od 300 do 1000 zakończonych ciąż) nie wykazuje żadnego wpływu esomeprazolu na powstawanie wad rozwojowych płodu lub toksycznego działania na płód lub noworodka.

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

Karmienie piersią

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

Płodność

Wykonane na zwierzętach badania mieszaniny racemicznej omeprazolu, podawanej doustnie, nie wykazują jej szkodliwego wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności należą do najczęściej zgłaszanych działań

niepożądanych podczas badań klinicznych (a także podczas stosowania w praktyce porejestacyjnej). Ponadto, profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych postaci farmaceutycznych, wskazań terapeutycznych, grup wiekowych i populacji pacjentów. Nie stwierdzono występowania jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Podczas badań klinicznych esomeprazolu podawanego doustnie lub pozajelitowo oraz podczas stosowania klinicznego esomeprazolu podawanego doustnie obserwowano lub podejrzewano następujące działania niepożądane produktu leczniczego. 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).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Działanie niepożądane
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 obecnością hipokalcemii. Hipomagnezemia może być również związana z hipokaliemią.
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
	Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
	Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	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 wymiot, 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 toksyczna rozplywna naskórka, reakcja na lek z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS)
	Nieznana	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Złamanie biodra, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4)
	Rzadko	Bóle stawów, bóle mięśni

	Bardzo rzadko	Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek: u niektórych pacjentów 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 produktu leczniczego.

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.

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.

4.9 Przedawkowanie

Dane dotyczące zamierzonego przedawkowania produktu leczniczego 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.

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

Dostępne opublikowane dowody wskazują, że leczenie inhibitorami pompy protonowej należy

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

U 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 leczniczymi 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 produktów leczniczych z grupy inhibitorów pompy protonowej, zwiększa ilość fizjologicznej flory bakteryjnej w przewodzie pokarmowym. Leczenie produktami leczniczymi 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), a 80 pacjentów włączono na dodatkowe 4 tygodnie (podwójnie zaślepiona faza odstawiania). Nie zaobserwowano istotnej różnicy między grupą placebo a przyjmującą esomeprazol, w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, który stanowił czas do zaprzestania stosowania terapii z powodu nasilenia objawów.

W badaniu klinicznym kontrolowanym placebo (52 pacjentów w wieku od 1 do 11 miesięcy) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia u pacjentów z objawami GERD. Esomeprazol w dawce 0,5 mg/kg masy ciała raz na dobę był podawany doustnie przez minimum 10 dni. Nie stwierdzono istotnej różnicy między grupami esomeprazolu oraz placebo w odniesieniu do głównego punktu końcowego, który stanowiła zmiana względem stanu wyjściowego częstości występowania objawów GERD.

Wyniki badań z udziałem dzieci wykazały również, że dawki esomeprazolu 0,5 mg/kg masy ciała oraz 1,0 mg/kg masy ciała u dzieci w wieku odpowiednio < 1 miesiąca oraz od 1 do 11 miesięcy, zmniejszają średni odsetek czasu, w którym pH wewnątrz przełyku utrzymuje się na poziomie <4.

Profil bezpieczeństwa okazał się podobny do zaobserwowanego u pacjentów dorosłych.

W badaniu u dzieci z objawami GERD (w wieku od <1 do 17 roku życia) otrzymujących długotrwale inhibitory pompy protonowej, u 61% dzieci wystąpiła niewielkiego stopnia hiperplazja komórek ECL bez stwierdzonej istotności klinicznej oraz bez rozwoju zanikowego 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 enzymu CYP2C19, biorącego udział w przemianie esomeprazolu do hydroksylowanych i demetylowanych metabolitów esomeprazolu. Pozostała część produktu leczniczego jest metabolizowana przez inny specyficzny enzym, CYP3A4, biorący udział w powstawaniu sulfonowej pochodnej esomeprazolu, będącej głównym metabolitem obecnym w osoczu.

Eliminacja

Dane przedstawione poniżej odzwierciedlają farmakokinetykę produktu leczniczego u osób z prawidłową aktywnością enzymu CYP2C19, tzw. szybko metabolizujących.

Całkowity klirens osoczowy esomeprazolu wynosi około 17 l/godz. po jednorazowym podaniu dawki produktu leczniczego i około 9 l/godz. po wielokrotnym podaniu. Okres półtrwania produktu leczniczego u w osoczu, po wielokrotnym podaniu 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 produktu leczniczego.

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

Liniowość/nieliniowość

Całkowita powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu esomeprazolu. Zjawisko to zależy od dawki produktu leczniczego i ma charakter nieliniowy. 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 mniejsze (o około 30%) zwiększenie ekspozycji w porównaniu z podaniem doustnym. Po dożylnym podaniu esomeprazolu w postaci 30-minutowego wlewu (40 mg, 80 mg lub 120 mg) a następnie ciągłej infuzji (4 mg/h nę i 8 mg/h) przez 23,5 godziny występuje zwiększenie całkowitej ekspozycji zależne liniowo od dawki.

Specjalne grupy pacjentów

Osoby wolno metabolizujące

Okolo $2,9 \pm 1,5$ % populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. Jest to związane z brakiem czynnej postaci enzymu CYP2C19. U tych pacjentów metabolizm esomeprazolu przebiega prawdopodobnie głównie z udziałem enzymu CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym esomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę doustnie u pacjentów wolno metabolizujących średnia całkowita ekspozycja na produkt leczniczy była o około 100% większa niż u pacjentów z czynną postacią enzymu CYP2C19 (tj. szybko metabolizujących). U pacjentów wolno metabolizujących średnie maksymalne stężenie produktu leczniczego 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 produkt leczniczy jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn.

Takiej różnicy międzypłciowej nie obserwowano po wielokrotnym podaniu produktu leczniczego raz na dobę. Podobne różnice były obserwowane po dożylnym podaniu esomeprazolu. Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie esomeprazolu.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami 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 krwawieniem z wrzodu i ciężką niewydolnością wątroby, po podaniu 80 mg esomeprazolu w szybkim wlewie, wystarczające może być stosowanie maksymalnie dawki 4 mg/godzinę produktu leczniczego podawanego we wlewie ciągłym trwającym 71,5 godzin. Podczas podawania produktu leczniczego u raz na dobę nie obserwowano kumulacji esomeprazolu lub jego głównych metabolitów.

Zaburzenia czynności nerek

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

Osoby w wieku podeszłym

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

Dzieci i młodzież

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

Poniższa tabela opisuje ekspozycję ogólnoustrojową na esomeprazol podany dożylnie w postaci 3-minutowego wstrzyknięcia u dzieci i młodzieży oraz u zdrowych osób dorosłych. Wartości podane w tabeli, to średnie geometryczne (wraz z zakresem wartości). Dawka 20 mg była podawana w postaci 30-minutowego wlewu dożylnego. Wartość $C_{ss, max}$ była mierzona po 5 minutach od podania we wszystkich grupach 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 miesiąc*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 miesięcy*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 lat	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 lat	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)

	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 lat	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Dorośli	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Pacjent z grupy wiekowej od 0 do 1 miesiąca został zdefiniowany jako pacjent po korekcie wieku $\geq$ ukończone 32 tygodnie i <44 ukończonych tygodni, gdzie skorygowany wiek jest sumą wieku ciążowego oraz czasu od porodu w ukończonych tygodniach. Pacjent z grupy wiekowej od 1 do 11 miesięcy jest w wieku skorygowanym ≥ 44 ukończone tygodnie.

** Dwóch pacjentów wyłączono, z których 1 pacjent był najprawdopodobniej osobą wolno metabolizującą a 1 pacjent był jednocześnie leczony inhibitorem enzymu 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 dożylną wstrzyknięcia trwającego 3 minuty.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności, potencjalnego działania rakotwórczego oraz toksycznego wpływu na rozród i rozwój potomstwa nie ujawniają 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 obserwowane po długotrwałym podawaniu szczurom produktów leczniczych 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 (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Produktu leczniczego nie wolno stosować z innymi lekami, z wyjątkiem podanych w punkcie 6.6.

6.3 Okres ważności

18 miesięcy

Okres trwałości po rozpuszczeniu

Wykazano, że roztwór jest trwały chemicznie i fizycznie przez 12 godzin, w temperaturze 30°C. Z punktu widzenia mikrobiologicznego roztwór należy wykorzystać niezwłocznie. Jeśli produkt leczniczy 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 rekonstrukcja miała miejsce w kontrolowanych, potwierdzonych warunkach jałowych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 30°C. Przechowywać w oryginalnym opakowaniu, w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstrukcji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła typu I, o pojemności 5 ml, z szarym korkiem z gumy bromobutyłowej i szarym, aluminiowym uszczelnieniem typu flip-off.

Wielkość opakowania: 1 fiolka, 1x10 fiolek.

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 obejrzyć i sprawdzić, czy nie zawiera cząsteczek stałych oraz czy nie zmienił barwy. Można użyć jedynie przejrzystego roztworu. Roztwór ma pH od 9,00 do 11,00, a jego osmolalność wynosi od 300 mOsm do 350 mOsm. 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) należy do fiolki z esomeprazolem dodać 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego do podawania dożylnego.

Przygotowany roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego.

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.

Przygotowany roztwór do infuzji jest przezroczysty i bezbarwny do jasnożółtego.

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 do jasnożółtego.

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

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Holandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr 26632

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

22.09.2021

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

03.03.2025 r.