

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Mesopral, 20 mg, kapsułki dojelitowe twarde

Mesopral, 40 mg, kapsułki dojelitowe twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Mesopral 20 mg

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 8,04 mg sacharozy, 1,85 mikrograma metylu parahydroksybenzoesan (E218) i 0,56 mikrograma propylu parahydroksybenzoesan (E216).

Mesopral 40 mg

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 16,08 mg sacharozy, 3,65 mikrograma metylu parahydroksybenzoesan (E218) i 1,1 mikrograma propylu parahydroksybenzoesan (E216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa twarda

Mesopral 20 mg

Kapsułka z nieprzezroczystym, żółtym wieczkiem i nieprzezroczystym, białym korpusem, oznaczonymi czarnym napisem „20 mg”. Kapsułka zawiera białawe lub szarawe kuliste peletki.

Mesopral 40 mg

Kapsułki z nieprzezroczystym, żółtym wieczkiem i nieprzezroczystym, żółtym korpusem, oznaczonymi czarnym napisem „40 mg”. Kapsułka zawiera białawe lub szarawe kuliste peletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kapsułki Mesopral są stosowane u dorosłych w:

Chorobie refluksowej przełyku (ang. *Gastroesophageal Reflux Disease*, GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu eradykacji bakterii *Helicobacter pylori*, jak również

- w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz

- w zapobieganiu nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*

U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

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.

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

Leczenie zespołu Zollingera–Ellisona

Kapsułki Mesopral są stosowane u młodzieży w wieku 12 lat i powyżej w:

Chorobie refluksowej przełyku (ang. *Gastroesophageal Reflux Disease*, GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- zapobieganie nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)

W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu eradykacji bakterii *Helicobacter pylori*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dorośli:

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie.
U pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku, lub u których objawy utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie.
- leczenie podtrzymujące u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom
20 mg raz na dobę.
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)
20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. U pacjentów, u których objawy nie ustępują po 4 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę w celu wykrycia innej, możliwej przyczyny dolegliwości. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować lek w dawce 20 mg raz na dobę. Dawka 20 mg raz na dobę może być stosowana doraźnie, w razie konieczności. U pacjentów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u których występuje ryzyko wrzodów żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się podawania doraźnego w razie nawrotu dolegliwości.

W skojarzeniu z odpowiednimi schematami leczenia przeciwbakteryjnego w celu eradykacji bakterii *Helicobacter pylori*, jak również:

- w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- w zapobieganiu nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową związaną z zakażeniem *Helicobacter pylori*
20 mg produktu Mesopral z 1000 mg amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny, każdy dwa razy na dobę przez 7 dni.

U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi

Leczenie wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych: Zazwyczaj stosowana dawka to 20 mg raz na dobę. Czas leczenia wynosi 4-8 tygodni. Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u pacjentów z grupy ryzyka: 20 mg raz na dobę.

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

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

Leczenie zespołu Zollingera - Ellisona

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

Specjalne grupy pacjentów

Pacjenci z niewydolnością nerek

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

Pacjenci z niewydolnością wątroby

U pacjentów z małą do umiarkowanej niewydolnością wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki leku. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby maksymalna dobową dawką leku Mesopral wynosi 20 mg i nie powinna być przekraczana (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

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

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku 12 lat i powyżej

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku_ 40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie. U pacjentów, u których nie doszło do wyleczenia zapalenia przełyku, lub u których objawy utrzymują się, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie.
- leczenie podtrzymujące u pacjentów z wyleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom 20 mg raz na dobę.
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD) 20 mg raz na dobę u pacjentów bez zapalenia przełyku. U pacjentów, u których objawy nie ustępują po 4 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę w celu wykrycia innej, możliwej przyczyny dolegliwości. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować lek w dawce 20 mg raz na dobę.

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez Helicobacter pylori:

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

Zaleca się następujące dawkowanie:

<u>Waga</u>	<u>Dawkowanie</u>
30.40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: 20 mg ezomeprazolu, 750 mg amoksycyliny i 7,5 mg/kg masy ciała klarytromycyny, wszystkie podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień.
>40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: 20 mg ezomeprazolu, 1 g amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny, wszystkie podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień.

Sposób podawania

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

W razie trudności z połykaniem, kapsułkę można otworzyć i rozpuścić jej zawartość w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy rozpuszczać zawartości kapsułek w żadnym innym płynie, ponieważ otoczka zabezpieczająca zawartość przed działaniem soku żołądkowego może zostać uszkodzona. Roztwór z widocznymi peletkami należy wymieszać i wypić w ciągu 30 minut od przygotowania. Następnie, ponownie napełnić szklankę wodą do połowy, zamieszać i wypić. Nie należy żuć ani kruszyć peletek.

Jeśli pacjent nie może samodzielnie połykać, zawartość kapsułki można rozpuścić w wodzie niegazowanej i podać przez zgłębnik do żołądka. Przed podaniem należy upewnić się, czy do podania leku została wybrana właściwa strzykawka i zgłębnik. Instrukcja przygotowania i podania leku znajduje się w punkcie 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

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

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W razie wystąpienia jakichkolwiek niepokojących objawów (takich jak: znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nawracające wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi, smoliste stolce), należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby. Leczenie ezomeprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

Długotrwałe stosowanie

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

Doraźne stosowanie

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

*Zakażenie *Helicobacter pylori**

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

Zakażenia pokarmowe

Leczenie za pomocą leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do zwiększenia ryzyka infekcji pokarmowych bakteriami *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Wchłanianie witaminy B₁₂

Ezomeprazol, podobnie jak wszystkie leki hamujące żołądkowe wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) ze względu na hipo- lub achlorhydrię. Należy brać to pod uwagę u pacjentów ze zmniejszonymi rezerwami ustrojowymi lub z czynnikami ryzyka sprzyjającymi zmniejszeniu wchłaniania witaminy B₁₂ podczas długotrwałego leczenia.

Hipomagnezemia

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

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

Ryzyko występowania złamań

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

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

Jednoczesne stosowanie z innymi produktami leczniczymi

Ezomeprazolu nie należy podawać jednocześnie z atazanawirem (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, zaleca się dokładną obserwację medyczną w połączeniu ze zwiększaniem dawki atazanawiru do 400 mg przy 100 mg rytonawiru; nie należy stosować dawki większej niż 20 mg ezomeprazolu na dobę.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19 przy rozpoczynaniu lub zakończeniu leczenia ezomeprazolem. Odnotowano wystąpienie interakcji pomiędzy klopidoogrelem i ezomeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Zgodnie z zaleceniami należy unikać jednoczesnego stosowania ezomeprazolu i klopidoogrelu.

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

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie ezomeprazolem na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze wstępnym wartości stężenia CgA i

gastryny nadal wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej.

Produkt zawiera sacharozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy.

Produkt zawiera parahydroksybenzoesany, które mogą powodować występowanie reakcji alergicznej (także opóźnionej).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Inhibitory proteaz

Stwierdzono, że omeprazol reaguje z niektórymi inhibitorami proteaz. Kliniczne znaczenie i mechanizm, poza zgłoszonymi przypadkami takich interakcji, nie są jeszcze znane. Zwiększenie pH soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może wpływać na wchłanianie inhibitorów proteaz. Możliwe są również inne interakcje spowodowane hamowaniem działania izoenzymu CYP 2C19.

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

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

Metotreksat

Podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami pompy protonowej, obserwowano zwiększenie stężeń metotreksatu u niektórych pacjentów. Należy rozważyć czasowe przerwanie leczenia ezomeprazolem w przypadku podawania metotreksatu w wysokich dawkach.

Takrolimus

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z ezomeprazolem. Zaleca się wzmożone monitorowanie stężeń takrolimusu, a także czynności nerek (klirensu kreatyniny) i w razie konieczności dostosowanie dawkowania takrolimusu.

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Podczas leczenia ezomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej, zmniejsza się kwaśność soku żołądkowego, co może wpływać na zwiększenie lub zmniejszenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od kwaśności soku żołądkowego. Podczas leczenia ezomeprazolem, podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku lub leków zobojętniających może zmniejszać się wchłanianie ketokonazolu, itrakonazolu i elrotynibu,

a wchłanianie digoksyny może się zwiększać. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) i digoksyny zdrowym ochotnikom powodowało 10% zwiększenie biodostępności digoksyny (do 30% u dwóch z dziesięciu ochotników). Objawy toksyczności digoksyny były obserwowane rzadko. Jednakże należy zachować ostrożność podczas stosowania omeprazolu w dużych dawkach u osób w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy zastosować kontrolowanie działania terapeutycznego digoksyny.

Produkty lecznicze metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

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

Diazepam

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

Fenytoina

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

Worykonazol

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

Cylostazol

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

Cyzapryd

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

Warfaryna

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

Klopidogrel

Wyniki badań u zdrowych ochotników wykazały farmakokinetyczno (PK) / farmakodynamiczne (PD) interakcje pomiędzy klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg / dobową dawką podtrzymującą 75 mg) a ezomeprazolem (40 mg na dobę doustnie), powodującej zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu średnio o 40% oraz prowadzącej do zmniejszenia maksymalnego hamowania wywołanej ADP agregacji płytek średnio o 14%.

W badaniu klinicznym u zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na czynny metabolit klopidogrelu niemal o 40%, gdy podawano jednocześnie stałe dawki ezomeprazolu 20 mg i kwasu acetylosalicylowego (ASA) 81 mg jednocześnie z klopidogrelem, w porównaniu z ekspozycją tylko na sam klopidogrel. Maksymalne hamowanie wywołanej przez ADP agregacji płytek u tych pacjentów było jednak takie samo w obu grupach.

Dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK / PD w zakresie ciężkich zdarzeń ze strony układu sercowo-naczyniowego, pochodzące z badań obserwacyjnych i klinicznych są niespójne. Ze względów bezpieczeństwa nie należy stosować ezomeprazolu i klopidogrelu jednocześnie.

Produkty lecznicze nie wykazujące klinicznie istotnych interakcji

Amoksycylina i chinidyna

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

Naproksen lub rofekoksyb

W krótkotrwałych badaniach klinicznych, z jednoczesnym zastosowaniem ezomeprazolu i naproksenu lub rofekoksybu, nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych.

Wpływ innych produktów leczniczych na właściwości farmakokinetyczne ezomeprazolu

Produkty lecznicze hamujące CYP2C19 i CYP3A4

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

Produkty lecznicze indukujące CYP2C19 i CYP3A4

Substancje czynne o znanym wpływie indukującym aktywność CYP2C19 lub CYP3A4 lub obu tych układów enzymatycznych (takie jak ryfampicyna oraz dziurawiec) mogą prowadzić do zmniejszenia stężenia omeprazolu w surowicy poprzez zwiększenie tempa jego metabolizmu.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono jedynie na dorosłych pacjentach.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania ezomeprazolu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Dane dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu u większej grupy kobiet w okresie ciąży, uzyskane z badań epidemiologicznych, świadczą o tym, że nie uszkadza płodu i nie posiada szkodliwego wpływu na jego rozwój. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują też, bezpośredniego lub pośredniego, szkodliwego wpływu mieszaniny racemicznej na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój po urodzeniu. Należy jednak zachować ostrożność przepisując lek kobietom w ciąży.

Dane otrzymane z ograniczonej liczby (300-1000 kobiet w ciąży) zastosowań produktu w okresie ciąży nie wskazują, że ezomeprazol wywołuje wady rozwojowe lub działa szkodliwie na płód/novorodka.

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

Karmienie piersią

Nie ma danych dotyczących przenikania ezomeprazolu do mleka kobiet karmiących piersią.
 Nie ma wystarczających informacji na temat wpływu ezomeprazolu na noworodki i (lub) niemowlęta.
 W okresie karmienia piersią nie należy stosować ezomeprazolu.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ezomeprazol ma nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Reakcje niepożądane, jak zawroty głowy i zaburzenia widzenia, występują niezbyt często (patrz punkt 4.8). W przypadku ich wystąpienia, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Charakterystyka profilu bezpieczeństwa

Podczas badań klinicznych ezomeprazolu (także w okresie po dopuszczeniu do obrotu), do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: bóle głowy, ból brzucha, biegunka oraz nudności. Ponadto, profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych postaci leku, wskazań terapeutycznych, grup wiekowych i populacji pacjentów. Nie stwierdzono jakichkolwiek działań niepożądanych zależnych od dawki.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W trakcie badań klinicznych ezomeprazolu oraz podczas jego stosowania klinicznego obserwowano lub podejrzewano wystąpienie wymienionych poniżej działań niepożądanych. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od stosowanej dawki. Wymienione działania niepożądane zostały podzielone w zależności od częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działania niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
	Bardzo rzadko	Agranulocytoza, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np.: gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna, wstrząs.
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Obrzęki obwodowe
	Rzadko	Hiponatremia
	Nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia może korelować z hipokalcemią; hipomagnezemia może również powodować hipokaliemię
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsennosc
	Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Bóle głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezje, senność
	Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Rzadko	Skurcz oskrzeli

Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności, wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
	Niezbyt często	Suchość błony śluzowej jamy ustnej
	Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, zakażenie grzybicze (kandydoza) przewodu pokarmowego
	Nieznana	Mikroskopowe zapalenie jelita grubego
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niezbyt często	Zwiększona aktywność 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	Niezbyt często	Zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka
	Rzadko	Łysienie, nadwrażliwość na światło
	Bardzo rzadko	Rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczna rozplywna naskórka (zespół Lyella)
	Nieznana	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Niezbyt często	Złamania kości biodrowej, kości nadgarstka i 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 odnotowano jednocześnie niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Złe samopoczucie, nadmierna potliwość

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobach związanych z zaburzeniami wydzielania kwasu solnego w żołądku, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC05

Ezomeprazol jest S-izomerem omeprazolu, specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych błony śluzowej żołądka i zmniejsza wydzielanie kwasu solnego w żołądku poprzez specjalny mechanizm ukierunkowanego działania. Właściwości farmakodynamiczne obydwu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne.

Mechanizm działania

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Wyleczenie zmian związanych z refluksowym zapaleniem przełyku uzyskuje się u mniej więcej 78% pacjentów leczonych przez 4 tygodnie ezomeprazolem w dawce 40 mg raz na dobę i u 93% pacjentów po leczeniu taką samą dawką przez 8 tygodni.

Podawanie ezomeprazolu w dawce 20 mg dwa razy na dobę jednocześnie z odpowiednimi antybiotykami przez tydzień, prowadzi do wyleczenia zakażenia *Helicobacter pylori* u około 90% pacjentów.

W chorobie wrzodowej dwunastnicy bez powikłań, po tygodniowym leczeniu w celu wyeliminowania zakażenia *Helicobacter pylori*, nie ma konieczności stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w celu wyleczenia wrzodu oraz ustąpienia objawów klinicznych.

W randomizowanych badaniach klinicznych z podwójną ślepą próbą kontrolowaną placebo, pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem wrzodu trawiennego, scharakteryzowani jako Forrest Ia, Ib, IIa lub IIb (odpowiednio 9%, 43%, 38% i 10%), losowo otrzymali we wstrzyknięciu roztwór ezomeprazolu (n=375) lub placebo (n=389). Po endoskopowej hemostazie, pacjenci otrzymywali dożylnie 80 mg ezomeprazolu przez 30 minut, albo 8 mg co godzinę, lub placebo przez okres 72 godzin. Po początkowym okresie 72 godzin, wszyscy pacjenci otrzymali w badaniu otwartym 40 mg ezomeprazolu doustnie na 27 dni w celu usunięcia kwasów. Ponowne krwawienie w ciągu 3 dni wystąpiło u 5,9% pacjentów z grupy leczonej ezomeprazolem i 10,3% w grupie pacjentów, którym

podawano placebo. W ciągu 30 dni następujących po leczeniu, nawrót krwawienia wystąpił u 7,7% pacjentów w grupie leczonej ezomeprazolem, natomiast w grupie leczonych placebo - 13,6%.

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

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

U niektórych pacjentów (zarówno u dzieci, jak i dorosłych) podczas długotrwałego leczenia ezomeprazolem obserwowano zwiększenie liczby komórek ECL prawdopodobnie związaną ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy. Uważa się, że nie ma to znaczenia klinicznego.

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

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego powodowana przez różne czynniki, w tym inhibitory pompy protonowej, powoduje zwiększenie ilości bakterii naturalnie obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie za pomocą leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do zwiększenia ryzyka infekcji pokarmowych bakteriami, takimi jak *Salmonella* lub *Campylobacter* oraz u pacjentów hospitalizowanych także bakteriami *Clostridium difficile*.

Skuteczność kliniczna

W dwóch badaniach klinicznych, w których porównywano produkt leczniczy z ranitydyną, wykazano że produkt jest skuteczniejszy w leczeniu wrzodów żołądka u pacjentów przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym działające selektywnie na COX-2.

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

Dzieci i młodzież

W badaniu przeprowadzonym u dzieci z chorobą refluksową przełyku (GERD) (w wieku <1 do 17 lat) przyjmujących długotrwale inhibitory pompy protonowej, u 61% dzieci wykryto nieznaczny stopień rozrostu komórek ECL bez znaczenia klinicznego i bez rozwoju zanikowego zapalenia żołądka lub rakowiaka.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Ezomeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu, dlatego jest podawany w postaci powlekanych peletek odpornych na jego działanie. *In vivo*, konwersja do izomeru R nie ma znaczenia klinicznego.

Ezomeprazol jest szybko wchłaniany z przewodu pokarmowego. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po około godzinie do 2 godzin od jego podania. Całkowita biodostępność leku, po jednorazowym podaniu dawki 40 mg wynosi 64% i zwiększa się do 89% po wielokrotnym podaniu raz na dobę. Dla dawki 20 mg ezomeprazolu wartości te wynoszą odpowiednio 50 i 68%.

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

Dystrybucja

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

Biotransformacja

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

Eliminacja

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

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

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

Liniowość lub nieliniowość

Farmakokinetyka ezomeprazolu była badana po podaniu dawek do 40 mg dwa razy na dobę. Pole pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu leku. Zjawisko to jest zależne od dawki i ma charakter nieliniowy. Ta zależność od dawki i czasu wynika ze zmniejszonego efektu pierwszego przejścia przez wątrobę oraz zmniejszenia klirensu ogólnoustrojowego, spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem aktywności izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego sulfonowany metabolit.

Szczególne grupy pacjentów

Osoby wolno metabolizujące leki

Około 2,9±1,5% populacji zalicza się do tzw. osób wolno metabolizujących. Jest to związane z brakiem aktywności izoenzymu CYP2C19. U tych pacjentów metabolizm ezomeprazolu przebiega prawdopodobnie głównie z udziałem izoenzymu CYP3A4. Po podaniu wielokrotnym ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę, u pacjentów wolno metabolizujących z brakiem aktywności izoenzymu CYP2C19, powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia od czasu (AUC) była około 100% większa niż u pacjentów „szybko metabolizujących”. U pacjentów „wolno metabolizujących” średnie stężenie w osoczu było większe o około 60%.

Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Płeć

Zaobserwowano, że po podaniu pojedynczej dawki 40 mg ezomeprazolu powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) jest około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Takiej zależności nie zaobserwowano po wielokrotnym podaniu raz na dobę.

Zaobserwowane różnice nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Zaburzenia czynności wątroby

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Pacjenci w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku (71-80 lat) metabolizm ezomeprazolu nie zmienia się znacząco.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

Działania niepożądane nie obserwowane w badaniach klinicznych, lecz stwierdzone u zwierząt przy poziomie narażenia na lek podobnym do poziomu narażenia na lek w dawkach klinicznych, które mogą mieć znaczenie dla klinicznego stosowania leku zamieszczono poniżej.

W badaniach dotyczących działania rakotwórczego przeprowadzonych na szczurach, które otrzymywały mieszaninę racemiczną, zaobserwowano hiperplazję i rakowiaka komórek ECL w żołądku. U szczurów działanie to było związane z przewlekłą, znaczną hipergastrynemią, wtórną do zmniejszenia wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Podobne działanie było obserwowane po długotrwałym leczeniu innymi lekami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Zawartość kapsułki:

Sacharoza, ziarenka (sacharoza i skrobia kukurydziana)

Hypromeloza 3cP

Dimetykon emulsja 35% zawierająca dimetykon, propylu parahydroksybenzoesan (E216), metylu parahydroksybenzoesan (E218), kwas sorbinowy, sodu benzoesan, sorbitanu monolaurynian, glikol polietylenowy, oktylofenoksy-polietoksyetanol i glikol propylenowy.

Polisorbat 80

Mannitol

Diacetylowane monoglicerydy

Talk

Kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer (1:1), dyspersja 30% zawierający kwasu metakrylowego i etylu akrylanu kopolimer, sodu laurylosiarczan i polisorbat 80

Trietylu cytrynian

Makrogolglycerydów stearyniany

Otoczka żelatynowa kapsułki:

Żelaza tlenek czarny (E172)

Szelak

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blistry
2 lata

Butelka
Przed otwarciem butelki: 2 lata
Po otwarciu butelki: 3 miesiące

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 25°C.
Pojemnik przechowywać szczelnie zamknięty w celu ochrony przed wilgocią (butelka).
Przechowywać lek w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią (blistry).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE zawierający środek pochłaniający wilgoć z zakrętką z PP i z aluminiowym zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Rozmiary opakowań 28, 30, 90 lub 98 kapsulek

Blistry PA/Aluminium/PVC/Aluminium
Rozmiary opakowań: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 140 kapsulek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Podawanie przez zgłębnik żołądkowy

1. Należy wsypać zawartość kapsułki do ok. 25 lub 50 ml wody. W przypadku stosowania niektórych rodzajów zgłębników należy kapsułkę rozpuścić w 50 ml wody, aby uniknąć zatkania zgłębnika przez peletki leku. Zamieszać.
2. Pobrać zawiesinę do strzykawki i dodać ok. 5 ml powietrza.
3. Potrząsać strzykawką przez ok. 2 minuty w celu rozprowadzenia peletek.
4. Należy odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do góry i sprawdzić czy nie jest ona zatkana.
5. Połączyć końcówki zgłębnika i strzykawki, trzymając strzykawkę ciągle w tej samej pozycji.
6. Należy potrząsnąć strzykawką i odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu i natychmiast podać ok. 5-10 ml zawiesiny do zgłębnika. Po podaniu należy odwrócić strzykawkę końcówką do góry i wstrząsnąć (należy trzymać strzykawkę końcówką do podawania do góry tak, aby uniknąć jej zatkania).
7. Odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do dołu i natychmiast podać 5-10 ml zawiesiny do zgłębnika. Należy powtarzać te czynności, aż strzykawka będzie pusta.

8. Jeśli jest to konieczne należy napełnić strzykawkę 25 ml wody i 5 ml powietrza i powtórzyć czynność opisaną w punkcie 6, tak by usunąć osad zawiesiny, który mógł pozostać w strzykawce. W przypadku stosowania niektórych rodzajów zgłębników może być konieczne dodanie 50 ml wody.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

Szczególne środki ostrożności dotyczące pozbywania się resztek leku

Brak szczególnych wymagań

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zakłady Farmaceutyczne POLPHARMA SA
ul. Pełplińska 19, 83-200 Starogard Gdański
Polska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Mesopral 20 mg: Pozwolenie nr 18476
Mesopral 40 mg: Pozwolenie nr 18477

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 14.07.2011 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.03.2017 r.