

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Esomeprazole Polpharma, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji

Biały do białawego, porowaty krążek lub proszek.

pH roztworu rozcieńczonego 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego wynosi około 9,6, a osmolarność około 304 mOsm/kg.

pH roztworu rozcieńczonego 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego wynosi około 10,2, a osmolarność około 336 mOsm/kg.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Esomeprazole Polpharma jest wskazany do:

- Hamowania wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe, w sytuacjach takich jak:
  - choroba refluksowa przełyku 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.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

##### Dawkowanie

*Hamowanie wydzielania żołądkowego, gdy podanie doustne jest niemożliwe*

U pacjentów, którzy nie mogą przyjmować produktu leczniczego doustnie, można stosować leczenie parenteralne w dawce 20 do 40 mg raz na dobę. U pacjentów z refluksowym zapaleniem przełyku należy stosować dawkę 40 mg raz na dobę. Pacjentom leczonym z powodu objawowego refluksu żołądkowo-przełykowego należy podawać 20 mg raz na dobę. U pacjentów leczonych z powodu wrzodów żołądka związanych z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, zazwyczaj stosowaną dawką jest 20 mg raz na dobę. U pacjentów z grupy ryzyka, w celu zapobiegania wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, należy

stosować dawkę 20 mg raz na dobę. Leczenie dożylnie zazwyczaj trwa krótko i należy jak najszybciej rozpocząć leczenie doustne.

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

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

Po leczeniu dożylnym należy kontynuować leczenie hamujące wydzielanie kwasu doustnie przez 4 tygodnie.

## **Sposób podawania**

*Wstrzyknięcie*

Dawka 40 mg

Przygotowany roztwór należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty.

Dawka 20 mg

Połowę przygotowanego roztworu należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym około 3 minuty. Niezużyty roztwór należy wyrzucić.

*Infuzja*

Dawka 40 mg

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

Dawka 20 mg

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

Dawka 80 mg podana w krótkotrwałym wlewie

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

Dawka 8 mg/godzinę

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

## **Specjalne grupy pacjentów**

*Dzieci i młodzież*

Nie należy stosować produktu Esomeprazole Polpharma u dzieci i młodzieży ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności.

*Zaburzenia czynności nerek*

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

*Zaburzenia czynności wątroby*

Choroba refluksowa przełyku: Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy przekraczać maksymalnej dawki dobowej 20 mg. (Patrz punkt 5.2)

Krwawienie z wrzodu: Nie ma konieczności dostosowania dawki leku u pacjentów z lekką do umiarkowanej niewydolnością wątroby. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, po podaniu 80 mg Esomeprazole Polpharma w krótkotrwałym wlewie, wystarczające może być podawanie wlewu

dożylnego przez 71,5 godziny w dawce 4 mg/godzinę. (Patrz punkt 5.2).

#### *Pacjenci w podeszłym wieku*

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

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

Esomeprazolu, podobnie jak innych leków z grupy inhibitorów pompy protonowej, nie należy podawać jednocześnie z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

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

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

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

Esomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Należy wziąć pod uwagę możliwość wystąpienia interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19 przy rozpoczynaniu lub zakończeniu leczenia esomeprazolem. Odnotowano wystąpienie interakcji pomiędzy kłopidogrelem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest znane. Zgodnie z zaleceniami należy unikać jednoczesnego stosowania esomeprazolu i kłopidogrelu.

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

#### **Hipomagnezemia**

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), jak esomeprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemia. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemia, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, 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.

#### **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 Esomeprazole Polpharma. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

#### **Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych**

Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem Esomeprazole Polpharma 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.

### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

#### *Leki, których wchłanianie jest zależne od pH*

Podczas leczenia esomeprazolem zmniejsza się kwasność soku żołądkowego. Może to wpływać na zwiększenie lub zmniejszenie wchłaniania leków, których wchłanianie zależy od kwasności soku żołądkowego. Podczas leczenia esomeprazolem, podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego w żołądku lub środków zobojętniających, może się zmniejszać wchłanianie ketokonazolu i itraconazolu.

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

U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) oraz atazanawiru (w dawce 400 mg) z rytonawirem (w dawce 100 mg), powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir mniej więcej o 30% w porównaniu z ekspozycją po podawaniu atazanawiru (w dawce 300 mg) z rytonawirem (w dawce 100 mg) bez podawania omeprazolu. Jednoczesne podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg na dobę) powodowało zmniejszenie ekspozycji na nelfinawir (zmniejszenie AUC,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  mniej więcej o 36 do 39%) oraz farmakologicznie czynny metabolit M8 (zmniejszenie o 75 do 92%). W przypadku sakwinawiru, podawanego z rytonawirem, obserwowano zwiększenie jego stężenia (80 do 100%) przy jednoczesnym podawaniu z omeprazolem (w dawce 40 mg na dobę).

Podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) nie wpływało na ekspozycję na darunawir (podawany jednocześnie z rytonawirem) i amprenawir (podawany jednocześnie z rytonawirem). Podawanie omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę) nie wpływało na ekspozycję na amprenawir (podawany jednocześnie z rytonawirem lub nie). Podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg na dobę) nie wpływało na ekspozycję na lopinawir (podawany jednocześnie z rytonawirem).

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

#### *Leki metabolizowane przez CYP2C19*

Esomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu metabolizującego esomeprazol. Podawanie esomeprazolu równocześnie z lekami metabolizowanymi przez ten enzym, takimi jak: diazepam, cytalopram, imipramina, klomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Konieczne może być w związku z tym zmniejszenie dawek tych leków. Jednoczesne podanie doustne esomeprazolu w dawce 30 mg powoduje zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu – substratu dla enzymu CYP2C19. U pacjentów z padaczką jednoczesne doustne podanie esomeprazolu w dawce 40 mg i fenytoiny powoduje zwiększenie minimalnego stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. Dlatego zaleca się oznaczanie stężenia fenytoiny w osoczu w momencie rozpoczęcia leczenia esomeprazolem oraz po jego zakończeniu. Omeprazol stosowany w dawce 40 mg na dobę zwiększał  $C_{max}$  i  $AUC_{\tau}$  worykonazolu – substratu dla enzymu CYP2C19 odpowiednio o 15% i 41%.

W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania doustnie esomeprazolu w dawce 40 mg na dobę u pacjentów leczonych warfaryną wartości czasu krzepnięcia były w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak podczas klinicznego stosowania doustnie esomeprazolu zaobserwowano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR (Międzynarodowy Współczynnik Znormalizowany). Dlatego zaleca się kontrolowanie współczynnika INR w chwili rozpoczynania i kończenia podawania esomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny. Podanie zdrowym ochotnikom esomeprazolu doustnie w dawce 40 mg jednocześnie z cyzaprydem powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu w osoczu od czasu ( $AUC$ -area under curve) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania esomeprazolu ( $t_{1/2}$ ) o 31%. Nie obserwowano istotnego zwiększenia stężenia cyzaprydu w osoczu. Stosowanie samego cyzaprydu powoduje niewielkie wydłużenie odstępu QTc. Jednoczesne zastosowanie esomeprazolu i cyzaprydu nie powoduje dodatkowo wydłużenia odstępu QTc.

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

Nie prowadzono badań interakcji *in vivo* po zastosowaniu dużych dawek (80 mg + 8 mg/godzinę) produktu dożylnie. Wpływ esomeprazolu na leki metabolizowane przez CYP2C19 może być większy podczas stosowania dożylnego, dlatego należy ściśle kontrolować czy u pacjentów występują działania niepożądane podczas 3-dniowego okresu podawania leku dożylnie.

W krzyżowym badaniu klinicznym podawano przez okres 5 dni klopidogrel sam (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę) oraz z omeprazolem (80 mg w tym samym czasie co klopidogrel). W czasie kiedy klopidogrel podawany był jednocześnie z omeprazolem ekspozycja aktywnych metabolitów zmniejszyła się o 46% (1 dnia) i o 42% (5 dnia). W czasie kiedy klopidogrel podawany był jednocześnie z omeprazolem hamowanie agregacji płytek zmniejszyło się o 47% (24 godziny), o 30% (5 dnia). W innym badaniu wykazano, że podawanie klopidogrelu i omeprazolu w różnym czasie nie zapobiegło wystąpieniu interakcji, prawdopodobnie ze względu na hamujący wpływ omeprazolu na cytochrom CYP2C19. Odnotowano niespójne dane zarówno w badaniach obserwacyjnych jak i klinicznych na temat znaczenia tych interakcji w zakresie występowania zdarzeń sercowo-naczyniowych.

#### *Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne esomeprazolu*

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

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ciąża

Są dostępne ograniczone dane dotyczące zastosowaniaesomeprazolu w okresie ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływuesomeprazolu 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 Eesomeprazole Polpharma kobietom w ciąży.

### Karmienie piersią

Nie ma danych na temat przenikaniaesomeprazolu do mleka kobiet karmiących piersią. Nie prowadzono badań u kobiet w okresie laktacji. Dlatego też nie należy podawać produktu Eesomeprazole Polpharma kobietom karmiącym piersią.

### Płodność

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

## **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Produkt Eesomeprazole Polpharma najprawdopodobniej nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

## **4.8 Działania niepożądane**

Podczas badań klinicznychesomeprazolu podanego doustnie lub dożylnie i podczas stosowania klinicznegoesomeprazolu podanego doustnie obserwowano lub podejrzewano następujące działania niepożądane. Działania niepożądane zostały podzielone ze względu na częstość występowania (często >1/100 do <1/10; niezbyt często >1/1000 do <1/100; rzadko >1/10 000 do <1/1000; bardzo rzadko <1/10 000), nieznaną (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

### **Zaburzenia krwi i układu chłonnego**

Rzadko: leukopenia, trombocytopenia.

Bardzo rzadko: agranulocytoza, pancytopenia.

### **Zaburzenia układu immunologicznego**

Rzadko: reakcje nadwrażliwości, tj. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna, wstrząs.

### **Zaburzenia metabolizmu i odżywiania**

Niezbyt często: obrzęki obwodowe.

Rzadko: hiponatremia.

Częstość nieznaną: hipomagnezemia (patrz punkt 4.4)

### **Zaburzenia psychiczne**

Niezbyt często: bezsenność.

Rzadko: pobudzenie, splątanie, depresja.

Bardzo rzadko: agresja, omamy.

### **Zaburzenia układu nerwowego**

Często: bóle głowy.

Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, senność.

Rzadko: zaburzenia smaku.

**Zaburzenia oka**

Niezbyt często: niewyraźne widzenie.

**Zaburzenia ucha i błędnika**

Niezbyt często: zawroty głowy pochodzenia błędnikowego.

**Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia**

Rzadko: skurcz oskrzeli.

**Zaburzenia żołądka i jelit**

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

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej.

Rzadko: zapalenie jamy ustnej, zakażenie grzybicze (kandydoza) przewodu pokarmowego.

**Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych**

Niezbyt często: zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.

Rzadko: zapalenie wątroby z żółtaczką lub bez żółtaczki.

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby, encefalopatia u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą wątroby.

**Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej**

Często: reakcje w miejscu podania\*.

Niezbyt często: zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka.

Rzadko: wypadanie włosów, nadwrażliwość na światło.

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka.

Częstość nieznaną: podostra postać skórna toczenia rumieniowatego (patrz punkt 4.4).

**Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej**

Niezbyt często: złamania kości biodrowej, kości nadgarstka lub kręgosłupa (patrz punkt 4.4).

Rzadko: bóle stawów, bóle mięśni.

Bardzo rzadko: osłabienie siły mięśniowej.

**Zaburzenia nerek i dróg moczowych**

Bardzo rzadko: śródmiąższowe zapalenie nerek.

**Zaburzenia układu rozrodczego i piersi**

Bardzo rzadko: ginekomastia.

**Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania**

Rzadko: złe samopoczucie, zwiększona potliwość.

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

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

**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 bardzo ograniczone. Po dawce 280 mg esomeprazolu przyjętego doustnie obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncza, doustna dawka 80 mg lub dożylna dawka 308 mg esomeprazolu w ciągu 24 godzin nie powodowały objawów przedawkowania. Nie jest znana specyficzna odtrutka dla esomeprazolu. Esomeprazol bardzo silnie wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo eliminowany z organizmu podczas dializy. Tak jak w każdym przypadku przedawkowania, konieczne jest zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego.

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: Inhibitory pompy protonowej. Leki stosowane w chorobie wrzodowej i refluksie żołądkowo-przełykowym

kod ATC: A02B C05

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

#### *Mechanizm działania*

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

#### *Działanie farmakodynamiczne*

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

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

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

Zagojenie zmian związanych z refluksowym zapaleniem przełyku następuje u około 78% pacjentów leczonych przez 4 tygodnie esomeprazolem doustnie w dawce 40 mg raz na dobę i u 93% pacjentów



po leczeniu taką samą dawką przez 8 tygodni. W randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu klinicznym, kontrolowanym placebo, 764 pacjentów z potwierdzonym endoskopowo krwawieniem z wrzodu żołądka zakwalifikowanym jako Ia, Ib, IIa lub IIb w skali Forrest (9%, 43%, 38% i 10% odpowiednio) zrandomizowano i podawano esomeprazol, roztwór do wlewów (n=375) lub placebo (n=389). Po wykonaniu hemostazy endoskopowo, pacjenci otrzymywali 80 mg esomeprazolu we wlewie trwającym 30 minut, a następnie wlew dożylny w dawce 8 mg/godzinę lub placebo przez 72 godziny. Po 72 godzinach, wszyscy pacjenci otrzymywali esomeprazol doustnie w dawce 40 mg przez kolejne 27 dni w celu zmniejszenia wydzielania kwasu. Ponowne krwawienie w ciągu 3 dni wystąpiło u 5,9% pacjentów leczonych esomeprazolem i u 10,3% pacjentów w grupie placebo. W 30 dniu po leczeniu, ponowne krwawienie wystąpiło u 7,7% vs. 13,6% pacjentów odpowiednio w grupie leczonej esomeprazolem i placebo.

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.

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

Podczas długotrwałego doustnego leczenia produktami zmniejszającymi wydzielanie kwasu solnego w żołądku nieznacznie wzrasta częstość występowania torbieli gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu. Mają one charakter łagodny i wydają się być przemijające.

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Dystrybucja

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

### Metabolizm

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

### Eliminacja

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

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

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

#### Liniowość lub nieliniowość

Całkowity klirens osoczowy esomeprazolu wynosi około 17 l na godzinę po jednorazowym podaniu dawki leku i około 9 l na godzinę po wielokrotnym podaniu leku. Okres półtrwania leku w osoczu, po wielokrotnym podaniu leku raz na dobę, wynosi około 1,3 godziny. Całkowita powierzchnia pola pod krzywą zależności stężenia esomeprazolu w osoczu od czasu (AUC) zwiększa się po wielokrotnym podaniu leku. Zjawisko to zależy od dawki leku i ma charakter nieliniowy. Ta zależność od dawki i czasu wynika ze zmniejszonego efektu pierwszego przejścia oraz zmniejszenia klirensu układowego, spowodowanego prawdopodobnie hamowaniem aktywności enzymu CYP2C19 przez esomeprazol i (lub) jego sulfonowany metabolit.

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

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

Po podaniu dożylnym stwierdzono mniejsze (około 30%) zwiększenie ekspozycji w porównaniu z podaniem doustnym.

#### *Szczególne grupy pacjentów*

##### *Osoby wolno metabolizujące leki*

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

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

##### *Płeć*

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

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

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

### *Zaburzenia czynności nerek*

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

## **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

Dane przedkliniczne, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących toksyczności po podaniu jednokrotnym i wielokrotnym, działania toksycznego na zarodek i płód oraz działania mutagennego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

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

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Disodu edetynian  
Sodu wodorotlenek (do dostosowania pH)

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

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

### **6.3 Okres ważności**

21 miesięcy

#### Okres trwałości po rozpuszczeniu

Wykazano, że roztwór w stężeniu od 0,4 mg/ml do 8,0 mg/ml jest trwały chemicznie i fizycznie przez 12 godzin, w temperaturze 25°C.

Ze względu na możliwość zanieczyszczenia mikrobiologicznego, roztwór należy zużyć bezpośrednio po przygotowaniu.

Jeśli roztwór nie zostanie wykorzystany natychmiast po przygotowaniu, za czas i warunki przechowywania odpowiada użytkownik, jednak nie dłużej niż 12 godzin w temperaturze 25°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C.  
Przechowywać fiołkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji (i rozcieńczeniu), patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka 15 ml, typu I, z bezbarwnego szkła zgodna z jakością Farmakopei Europejskiej, zakończona chlorobutylovym korkiem i kapslem wykonanym z aluminium.

Wielkość opakowania: 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Przygotowany roztwór należy obejrzeć i sprawdzić, czy nie zawiera cząsteczek stałych, czy nie zmienił barwy lub nie wystąpiły inne zmiany. Można użyć jedynie przejrzystego roztworu. Roztwór przeznaczony do jednorazowego zastosowania. Jeśli ma być podana dawka 20 mg, należy podać tylko połowę przygotowanego roztworu. Wszelkie resztki niewykorzystanego roztworu należy wyrzucić.

##### Wstrzyknięcie

W celu przygotowania roztworu do wstrzyknięcia należy do fiolki z esomeprazolem dodać 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego do podawania dożylnego. Przygotowany roztwór do wstrzyknięcia jest przejrzysty, bezbarwny lub bardzo jasnożółty.

##### Infuzja

W celu przygotowania roztworu do infuzji należy zawartość jednej fiolki z esomeprazolem rozpuścić w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodowego do podawania dożylnego. Przygotowany roztwór do infuzji jest przejrzysty, bezbarwny lub bardzo jasnożółty.

##### Infuzja 80 mg

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

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

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

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

#### **8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr 18419

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

30.06.2011 r./06.02.2017 r.

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

02.03.2017 r.

Charakterystyka Produktu Leczniczego zgodna  
z implementacją zmiany IA<sub>IN</sub> w dniu 02.03.2017 r.