

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stomezul, 40 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 40 mg ezomeprazolu (*Esomeprazolum*) w postaci soli sodowej.

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) na fiolkę, tj. zasadniczo wolny od sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/do infuzji.

Biały lub prawie biały liofilizowany proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu Stomezul jest wskazane w celu:

u dorosłych:

- hamowania wydzielania żołądkowego, gdy leczenie doustne jest niemożliwe, w przypadku:
 - choroby refluksowej przełyku (ang. gastro-oesophageal reflux disease – GORD) u pacjentów z zapaleniem przełyku i (lub) ciężkimi objawami refluksu,
 - gojenia wrzodów żołądka związanych ze stosowaniem niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ),
 - zapobiegania chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy, związanej ze stosowaniem NLPZ, u pacjentów z ryzykiem jej wystąpienia;
- zapobiegania nawrotom krwawienia po leczeniu endoskopowym z powodu ostrego krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy.

u dzieci i młodzieży w wieku od 1 roku do 18 lat:

- hamowania wydzielania żołądkowego, gdy leczenie doustne jest niemożliwe, w przypadku:
 - choroby refluksowej przełyku (ang. gastro-oesophageal reflux disease – GORD) u pacjentów z nadżerkami w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku i (lub) ciężkimi objawami refluksu.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Dorośli

Hamowanie wydzielania żołądkowego, gdy leczenie doustne jest niemożliwe

Pacjenci, którzy nie mogą przyjmować leku doustnie, mogą otrzymywać produkt leczniczy pozajelitowo w dawce 20 do 40 mg raz na dobę. Pacjenci z refluksowym zapaleniem przełyku powinni otrzymywać 40 mg ezomeprazolu raz na dobę. Pacjenci leczeni z powodu objawowego refluksu żołądkowo-przełykowego powinni otrzymywać 20 mg raz na dobę.

W gojeniu wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ zazwyczaj stosowaną dawką jest 20 mg raz na dobę. W zapobieganiu wrzodom trawiennym związanym z leczeniem NLPZ u pacjentów z grup ryzyka należy stosować dawkę 20 mg raz na dobę.

Leczenie dożylnie trwa zazwyczaj krótko i należy je możliwie szybko zmienić na leczenie doustne.

Zapobieganie nawrotom krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy

Po leczeniu endoskopowym ostrego krwawienia z wrzodu żołądka lub dwunastnicy należy podać 80 mg ezomeprazolu jako bolus w infuzji trwającej 30 minut, a następnie prowadzić ciągłą infuzję przez 3 dni (72 godziny) w dawce 8 mg/godzinę.

Po leczeniu dożylnym należy kontynuować doustne leczenie hamujące wydzielanie kwasu.

Sposób podawania

Instrukcja przygotowania 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. Niezużyty roztwór należy usunąć.

*Infuzja*Dawka 40 mg

Przygotowany roztwór należy podać w infuzji dożylnej trwającej 10 do 30 minut.

Dawka 20 mg

Połowę przygotowanego roztworu należy podać w infuzji dożylnej trwającej 10 do 30 minut. Niezużyty roztwór należy usunąć.

Dawka 80 mg podana jako bolus

Przygotowany roztwór należy podawać w ciągłej infuzji dożylnej przez 30 minut.

Dawka 8 mg/godzinę

Przygotowany roztwór należy podać w ciągłej infuzji dożylnej trwającej 71,5 godziny (obliczona szybkość infuzji 8 mg/godzinę. Patrz punkt 6.3 Okres ważności roztworu po rekonstytucji).

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

Choroba refluksowa przełyku (ang. GORD): U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy stosować dożylnie dawki maksymalnej większej niż 20 mg ezomeprazolu (patrz punkt 5.2).

Krwawienie z wrzodu: U pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby dostosowanie dawki nie jest wymagane. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, po podaniu 80 mg w postaci bolusa wystarczające może być podawanie produktu Stomezul w dawce 4 mg/godzinę w ciągłej infuzji dożylnej przez 71,5 godziny (patrz punkt 5.2).

Osoby w podeszłym wieku

U osób w podeszłym wieku dostosowanie dawki nie jest wymagane.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie

Dzieci i młodzież w wieku od 1 roku do 18 lat

Hamowanie wydzielania żołądkowego, gdy leczenie doustne jest niemożliwe

U pacjentów, którzy nie mogą przyjmować leku doustnie, pozajelitowe podawanie produktu leczniczego raz na dobę może stanowić część pełnego cyklu leczenia choroby refluksowej przełyku (GORD). Patrz dawki w poniższej tabeli.

Leczenie dożylnie powinno zazwyczaj trwać krótko i należy je zmienić na leczenie doustne tak szybko, jak to możliwe.

Zalecane dawki dożylne ezomeprazolu

Grupa wiekowa	Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku	Leczenie objawów GORD
1 – 11 lat	Masa ciała <20 mg: 10 mg raz na dobę Masa ciała ≥20 mg: 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 podania

Instrukcja przygotowania 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. Niezużyty roztwór należy usunąć.

Dawka 10 mg

1,25 ml przygotowanego roztworu (8 mg/ml) należy podać we wstrzyknięciu dożylnym trwającym co najmniej 3 minuty. Niezużyty roztwór należy usunąć.

Infuzja

Dawka 40 mg

Przygotowany roztwór należy podać w infuzji dożylniej trwającej 10 do 30 minut.

Dawka 20 mg

Półowę przygotowanego roztworu należy podać w infuzji dożylniej trwającej 10 do 30 minut. Niezużyty roztwór należy usunąć.

Dawka 10 mg

Jedną czwartą przygotowanego roztworu należy podać w infuzji dożylniej trwającej 10 do 30 minut. Niezużyty roztwór należy usunąć.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną (esomeprazol), na inne pochodne benzoimidazolów lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Esomeprazolu nie należy stosować w skojarzeniu z nelfinawirem (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Leczenie inhibitorami pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażeń przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Nie zaleca się skojarzonego stosowania esomeprazolu i atazanawiru (patrz punkt 4.5). Jeśli jednocześnie podanie atazanawiru i inhibitora pompy protonowej zostanie uznane za konieczne, zaleca się ściśle monitorowanie stanu klinicznego pacjenta oraz zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg z rytonawirem w dawce 100 mg. Nie należy przekraczać dawki 20 mg esomeprazolu.

Esomeprazol jest inhibitorem izoenzymu CYP2C19. Na początku leczenia esomeprazolem lub po jego zakończeniu należy rozważyć możliwość interakcji z lekami metabolizowanymi z udziałem tego enzymu. Obserwowano interakcję między kłopidogrelem a omeprazolem (patrz punkt 4.5), ale jej znaczenie kliniczne nie jest ustalone. Dla zachowania ostrożności nie zaleca się jednoczesnego stosowania esomeprazolu i kłopidogrelu.

Esomeprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu, może zmniejszać wchłanianie witaminy B₁₂ (cyjanokobalaminy) na skutek hipo- lub achlorhydrii. Należy to wziąć pod uwagę podczas długotrwałego leczenia pacjentów ze zmniejszonymi zapasami lub czynnikami ryzyka dla zmniejszonego wchłaniania witaminy B₁₂.

Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych

Zwiększone stężenie chromograniny A (CgA) może zakłócać badanie w kierunku wykrycia guzów neuroendokrynnych. W celu uniknięcia tego działania leczenie esomeprazolem należy wstrzymać na co najmniej 5 dni przed pomiarami stężenia CgA.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Wpływ ezomeprazolu na farmakokinetykę innych leków

Produkty lecznicze, których wchłanianie zależy od pH

Hamowanie wydzielania kwasu solnego w żołądku podczas leczenia ezomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej może powodować zmniejszenie lub zwiększenie wchłaniania produktów leczniczych, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego. Podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych, które zmniejszają kwaśność soku żołądkowego, leczenie ezomeprazolem może zmniejszyć wchłanianie np. ketokonazolu, itrakonazolu i erlotynibu oraz zwiększyć wchłanianie digoksyny. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg/dobę) i digoksyny u zdrowych ochotników zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u dwóch spośród dziesięciu osób). Rzadkie są doniesienia o zwiększeniu toksyczności digoksyny, jednak należy zachować ostrożność, jeśli duże dawki ezomeprazolu stosowane są u pacjentów w podeszłym wieku. Zaleca się zwiększenie kontroli działania digoksyny u tych pacjentów.

Istnieją doniesienia o interakcji omeprazolu z niektórymi inhibitorami proteaz. Znaczenie kliniczne i mechanizm tych interakcji nie zawsze jest znany. Zwiększone pH soku żołądkowego podczas leczenia omeprazolem może zmieniać wchłanianie inhibitorów proteaz. Innym możliwym mechanizmem interakcji może być hamowanie aktywności izoenzymu CYP2C19. Obserwowano zmniejszone stężenia atazanawiru oraz nelfinawiru w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z omeprazolem. Skojarzone stosowanie tych leków nie jest zalecane. Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) i atazanawiru (300 mg) z rytonawirem (100 mg) zdrowym ochotnikom powodowało znaczne zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (zmniejszenie wartości AUC, C_{max} i C_{min} o około 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na wielkość ekspozycji na atazanawir. Jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg raz na dobę) z 400 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru zdrowym ochotnikom powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o około 30% w porównaniu z ekspozycją obserwowaną po podaniu 300 mg atazanawiru/100 mg rytonawiru raz na dobę bez omeprazolu. Omeprazol (40 mg raz na dobę) zmniejszał o 36-39% średnie wartości AUC, C_{max} i C_{min} jednocześnie stosowanego nelfinawiru i o 75-92% średnie wartości tych parametrów dla jego czynnego farmakologicznie metabolitu M8.

Podczas skojarzonego stosowania omeprazolu (40 mg raz na dobę) z sakwinawirem (razem z rytonawirem) opisywano zwiększenie stężenia sakwinawiru w surowicy o 80-100%. Leczenie omeprazolem (20 mg raz na dobę) nie wpływało na ekspozycję na darunawir (razem z rytonawirem) i amprenawir (razem z rytonawirem). Leczenie ezomeprazolem (20 mg raz na dobę) nie wpływało na ekspozycję na amprenawir (razem z rytonawirem lub bez niego). Leczenie omeprazolem (40 mg raz na dobę) nie wpływało na ekspozycję na lopinawir (razem z rytonawirem). Ze względu na zbliżone działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu i ezomeprazolu nie zaleca się skojarzonego stosowania ezomeprazolu z atazanawirem, a jednoczesne podawanie ezomeprazolu i nelfinawiru jest przeciwwskazane.

Leki metabolizowane przez CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność CYP2C19, głównego enzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm. Dlatego stosowanie ezomeprazolu w skojarzeniu z innymi lekami metabolizowanymi przez CYP2C19, takimi jak diazepam, cytalopram, imipramina, kломipramina, fenytoina itp., może prowadzić do zwiększenia stężenia tych leków w osoczu i konieczności zmniejszenia ich dawki. Jednoczesne doustne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powodowało zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu (substratu CYP2C19). U pacjentów z padaczką jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg powodowało zwiększenie o 13% minimalnych stężeń fenytoiny w osoczu. Podczas rozpoczynania lub zakończenia leczenia ezomeprazolem zaleca się kontrolowanie stężeń fenytoiny w osoczu. Omeprazol (40 mg raz na dobę) zwiększał wartości C_{max} i AUC worykonazolu (substratu CYP2C19) odpowiednio o 15% i 41%.

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

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

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

Wykazano, że ezomeprazol nie ma klinicznie istotnego wpływu na farmakokinetykę amoksyliny ani chinidyny.

Nie przeprowadzono badań *in vivo* z zastosowaniem ezomeprazolu podawanego dożylnie w dużych dawkach (80 mg + 8 mg/godzinę). Przy takim schemacie dawkowania wpływ ezomeprazolu na leki metabolizowane z udziałem izoenzymu CYP2C19 może być większy, dlatego należy uważnie kontrolować, czy podczas trzydniowego leczenia dożylnego nie występują u pacjentów działania niepożądane.

W klinicznym badaniu krzyżowym kłopidogrel (dawka nasycająca 300 mg, a następnie 75 mg/dobę) podawano w monoterapii oraz w skojarzeniu z omeprazolem (80 mg jednocześnie z kłopidogrelem) przez 5 dni. Gdy kłopidogrel i omeprazol podawane były jednocześnie, ekspozycja na czynny metabolit kłopidogrelu zmniejszyła się o 46% (dzień 1.) i o 42% (dzień 5.). Zmniejszyło się również średnie zahamowanie agregacji płytek krwi (ang. inhibition of platelet aggregation, IPA) o 47% (24 godziny) i o 30% (dzień 5.). Inne badanie wykazało, że stosowanie kłopidogrelu i omeprazolu w różnym czasie nie zapobiega interakcji między oboma lekami, spowodowanej prawdopodobnie hamowaniem aktywności CYP2C19 przez omeprazol. Na podstawie badań obserwacyjnych i klinicznych nie wysnuto jednoznacznych wniosków dotyczących klinicznych skutków tej farmakokinetyczno/farmakodynamicznej interakcji w odniesieniu do występowania znaczących zdarzeń sercowo-naczyniowych.

Mechanizm nieznany

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

Wpływ innych leków na farmakokinetykę ezomeprazolu

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

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

Dzieci i młodzież

Badania interakcji przeprowadzono tylko u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Ilość danych klinicznych dotyczących stosowania ezomeprazolu w okresie ciąży jest niewystarczająca. Dane z badań epidemiologicznych dotyczące większej liczby kobiet w ciąży nie wykazały, aby mieszanina racemiczna, omeprazol, wywoływała wady rozwojowe lub działała toksycznie na płód. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, porodu lub rozwój pourodzeniowy. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania dożylnego produktu leczniczego Stomezul kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka kobiecego. Nie przeprowadzono badań u kobiet w okresie laktacji, dlatego dożylnego produktu leczniczego Stomezul nie należy stosować w okresie karmienia piersią.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie obserwowano żadnego wpływu.

4.8 Działania niepożądane

Podczas badań klinicznych dotyczących ezomeprazolu podawanego doustnie lub dożylnie oraz po wprowadzeniu ezomeprazolu w postaci doustnej do obrotu obserwowano lub spodziewano się wystąpienia następujących polekowych działań niepożądanych. Działania niepożądane sklasyfikowane według 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 ($< 1/10\,000$); częstość nieznana (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, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcje anafilaktyczne i (lub) wstrząs

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Niezbyt często: obrzęki obwodowe

Rzadko: hiponatremia

Bardzo rzadko: hipomagnezemia; ciężka hipomagnezemia może korelować z hipokalcemią

Zaburzenia psychiczne

Niezbyt często: bezsenność

Rzadko: pobudzenie psychoruchowe, splątanie, depresja

Bardzo rzadko: agresja, omamy

Zaburzenia układu nerwowego

Często: bóle głowy

Niezbyt często: zawroty głowy, parestezje, senność

Rzadko: zaburzenia smaku

Zaburzenia oka

Rzadko: nieostre 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, wzdęcie, nudności i (lub) wymioty

Niezbyt często: suchość błony śluzowej jamy ustnej

Rzadko: zapalenie błony śluzowej jamy ustnej, drożdżycza przewodu pokarmowego

Częstość 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

Często: reakcje w miejscu podania*

Niezbyt często: zapalenie skóry, świąd, wysypka, pokrzywka

Rzadko: łysienie, nadwrażliwość na światło

Bardzo rzadko: rumień wielopostaciowy, zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

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 obserwowano głównie w badaniach z zastosowaniem dużej dawki leku podawanej przez 3 dni (72 godziny), patrz punkt 5.3.

Nieodwracalne zaburzenia widzenia opisywano w pojedynczych przypadkach u bardzo chorych pacjentów otrzymujących omeprazol (racemat) w postaci wstrzykiwań dożylnych, zwłaszcza w dużych dawkach, ale nie ustalono związku przyczynowego.

Dzieci i młodzież

Przeprowadzono randomizowane, otwarte, międzynarodowe badanie w celu oceny farmakokinetyki ezomeprazolu podawanego dożylnie raz na dobę przez 4 dni w dawkach wielokrotnych pacjentom w wieku od 0 do 18 lat (patrz punkt 5.2). Do oceny bezpieczeństwa stosowania włączono 57 pacjentów (w tym 8 dzieci w wieku od 1 roku do 5 lat). Uzyskane w tej grupie wyniki odpowiadają znanemu profilowi bezpieczeństwa stosowania ezomeprazolu; nie odnotowano żadnych nowych danych.

4.9 Przedawkowanie

Dotychczasowe doświadczenie dotyczące celowego przedawkowania są ograniczone. Objawami opisywanymi w związku z zażyciem 280 mg leku były dolegliwości żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki ezomeprazolu (doustnie 80 mg i dożylnie 308 mg przez 24 godziny) nie powodowały znaczących skutków. Nie jest znana swoista odtrutka. Ezomeprazol jest w dużym stopniu związany z białkami osocza, dlatego nie ulega łatwo dializie. Tak jak w każdym innym przypadku przedawkowania, należy zastosować leczenie objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobie wrzodowej i refluksie żołądkowo-przełykowym. Inhibitory pompy protonowej.
Kod ATC: A02BC05

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

Miejsce i mechanizm działania

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

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

U pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku po pięciu dniach doustnego podawania ezomeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg wartość pH w żołądku powyżej 4 utrzymywała się średnio przez, odpowiednio, 13 godzin i 17 godzin w ciągu doby. Działanie to było podobne niezależnie od tego, czy ezomeprazol podany był doustnie, czy dożylnie.

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

U zdrowych ochotników po podaniu 80 mg ezomeprazolu w postaci bolusa w infuzji trwającej 30 minut, a następnie w ciągłej infuzji dożylnej w dawce 8 mg/godzinę przez 23,5 godziny, wartość pH w żołądku powyżej 4 utrzymywała się średnio przez 21 godzin, a powyżej 6 przez 11-13 godzin w ciągu doby.

Działanie lecznicze wynikające z hamowania wydzielania kwasu solnego

Wyleczenie refluksowego zapalenia przełyku uzyskuje się u około 78% pacjentów leczonych ezomeprazolem w dawce 40 mg przez 4 tygodnie i u 93% pacjentów leczonych tą samą dawką przez 8 tygodni.

W randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnie ślepą próbą, pacjentów z potwierdzonym endoskopowo krwawieniem z wrzodu trawiennego zakwalifikowanym jako Ia, Ib, IIa lub IIb w skali Forrest (odpowiednio 9%, 43%, 38% i 10%) przydzielono losowo do grupy otrzymującej ezomeprazol w roztworze do infuzji (n=375) lub placebo (n=389). Po wykonaniu endoskopowej hemostazy pacjenci otrzymywali albo 80 mg ezomeprazolu w infuzji trwającej 30 minut, a następnie w ciągłej infuzji dożylniej w dawce 8 mg/godzinę, albo placebo przez 72 godziny. Po 72 godzinach wszyscy pacjenci otrzymywali doustnie ezomeprazol w dawce 40 mg przez kolejne 27 dni w celu zmniejszenia wydzielania kwasu. Nawrót krwawienia w ciągu 3 dni wystąpił u 5,9% pacjentów otrzymujących ezomeprazol i u 10,3% pacjentów z grupy placebo. Po 30 dniach od zakończenia leczenia ponowne krwawienie wystąpiło u 7,7% pacjentów otrzymujących ezomeprazol i u 13,6 % pacjentów otrzymujących placebo.

Inne działania związane z hamowaniem wydzielania kwasu solnego

Podczas stosowania leków hamujących wydzielanie kwasu solnego zwiększa się stężenie gastryny w surowicy w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Zmniejszenie kwaśności soku żołądkowego powoduje również zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA).

U niektórych pacjentów podczas długotrwałego leczenia doustnym ezomeprazolem obserwowano zwiększoną liczbę komórek ECL, prawdopodobnie związaną ze zwiększonym stężeniem gastryny w surowicy.

Podczas długotrwałego stosowania doustnych leków hamujących wydzielanie kwasu solnego opisywano nieco większą częstość występowania torbieni gruczołowych żołądka. Zmiany te są fizjologicznym następstwem znacznego zahamowania wydzielania kwasu solnego. Są one łagodne i prawdopodobnie przemijające.

Zmniejszona kwaśność soku żołądkowego z dowolnej przyczyny, w tym na skutek działania inhibitorów pompy protonowej, zwiększa w żołądku ilość bakterii zazwyczaj obecnych w przewodzie pokarmowym. Leczenie inhibitorami pompy protonowej może nieznacznie zwiększać ryzyko zakażenia przewodu pokarmowego takimi bakteriami, jak *Salmonella* i *Campylobacter*, a możliwe, że u pacjentów hospitalizowanych również *Clostridium difficile*.

Dzieci i młodzież

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezomeprazolu u pacjentów z objawami przedmiotowymi i podmiotowymi GORD oceniano w kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 98 pacjentów w wieku od 1 do 11 miesięcy. Ezomeprazol w dawce 1 mg/kg mc. podawano doustnie raz na dobę przez 2 tygodnie (otwarta faza badania), a 80 pacjentów wzięło udział w dodatkowej, 4-tygodniowej fazie odstawiania leku (z podwójnie ślepą próbą). Nie stwierdzono znaczącej różnicy między ezomeprazolem a placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, którym był czas do przerwania leczenia na skutek nasilenia objawów choroby.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania ezomeprazolu u pacjentów z objawami GORD oceniano w kontrolowanym placebo badaniu z udziałem 52 pacjentów w wieku poniżej 1 miesiąca. Ezomeprazol w dawce 0,5 mg/kg mc. podawano doustnie raz na dobę przez minimum 10 dni. Nie stwierdzono znaczącej różnicy między ezomeprazolem a placebo w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego, którym była zmiana liczby epizodów objawów GORD w stosunku do wartości początkowych.

Wyniki badań w populacji pediatrycznej wykazały, że ezomeprazol w dawce 0,5 mg/kg mc. oraz 1,0 mg/kg mc. powodował u niemowląt w wieku, odpowiednio, poniżej 1 miesiąca i od 1 do 11 miesięcy, skrócenie średniego czasu (%), w którym wartość pH w przełyku była mniejsza niż 4.

Wydaje się, że profil bezpieczeństwa ezomeprazolu u dzieci i dorosłych jest podobny.

W badaniu z udziałem leczonych długotrwale inhibitorem pompy protonowej pacjentów z GORD (w wieku od poniżej 1 roku do 17 lat), u 61% dzieci stwierdzono niewielkiego stopnia rozrost komórek ECL bez żadnego znanego znaczenia klinicznego i bez rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka lub rakowiaków.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Dystrybucja

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

Metabolizm i wydalanie

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

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

Całkowity klirens osoczowy wynosi około 17 l/godzinę po podaniu pojedynczej dawki i około 9 l/godzinę po dawkach wielokrotnych. Okres półtrwania w fazie eliminacji wynosi około 1,3 godziny po wielokrotnym dawkowaniu raz na dobę. Całkowita ekspozycja (AUC) zwiększa się podczas wielokrotnego dawkowania ezomeprazolu. Zwiększenie to jest zależne od dawki i powoduje większe niż proporcjonalne zwiększenie wartości AUC po podaniu wielokrotnym. Ta zależność od czasu i dawki jest wynikiem zmniejszenia efektu pierwszego przejścia przez wątrobę i klirensu ustrojowego, prawdopodobnie na skutek hamowania izoenzymu CYP2C19 przez ezomeprazol i (lub) jego sulfonowy metabolit.

Ezomeprazol jest w całości usuwany z osocza w okresie między dawkami, bez tendencji do kumulacji w przypadku dawkowania raz na dobę.

Po wielokrotnym podaniu dawek 40 mg we wstrzyknięciach dożylnych średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosi około 13,6 mikromol/l. Po podaniu odpowiednich dawek doustnych średnie maksymalne stężenie w osoczu wynosiło około 4,6 mikromol/l. Po podaniu dożylnym można zaobserwować mniejsze (około 30%) zwiększenie całkowitej ekspozycji w porównaniu z podaniem doustnym. Po dożylnym podaniu ezomeprazolu w postaci 30-minutowej infuzji (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.

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

Szczególne grupy pacjentów

Około 2,9±1,5% populacji nie posiada czynnego izoenzymu CYP2C19 i nosi nazwę wolno metabolizujących. U tych osób metabolizm ezomeprazolu jest prawdopodobnie katalizowany głównie

przez CYP3A4. Po wielokrotnym podawaniu ezomeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę średnia całkowita ekspozycja była około dwukrotnie większa u osób wolno metabolizujących niż u osób z czynnym izoenzymem CYP2C19 (szybko metabolizujących). Średnie maksymalne stężenia w osoczu były większe o około 60%. Podobne różnice obserwowano po dożylnym podaniu ezomeprazolu. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

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

Po podaniu doustnej dawki pojedynczej 40 mg ezomeprazolu średnia całkowita ekspozycja jest o około 30% większa u kobiet niż u mężczyzn. Po wielokrotnym dawkowaniu leku raz na dobę nie obserwuje się różnic zależnych od płci. Podobne różnice obserwowano po dożylnym podaniu ezomeprazolu. Obserwacje te nie mają wpływu na dawkowanie ezomeprazolu.

Metabolizm ezomeprazolu u pacjentów z lekkimi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby może być upośledzony. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby tempo metabolizmu jest zmniejszone, co powoduje podwojenie całkowitej ekspozycji na ezomeprazol. Dlatego u pacjentów z chorobą refluksową przełyku (ang. GORD) i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby nie należy stosować dawki większej niż 20 mg. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby i krwawieniem z wrzodu, po podaniu 80 mg ezomeprazolu w postaci bolusa, maksymalna dawka 4 mg/godzinę podawana w ciągłej infuzji dożylnej przez 71,5 godziny może być wystarczająca. Ezomeprazol lub jego główne metabolity nie wykazują tendencji do kumulacji podczas stosowania leku raz na dobę.

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

Populacja pediatryczna

W randomizowanym, otwartym, międzynarodowym badaniu z zastosowaniem dawek wielokrotnych, ezomeprazol podawano w trwającym 3 minuty wstrzyknięciu raz na dobę przez cztery dni. Badanie obejmowało łącznie 59 pacjentów w wieku od 0 do 18 lat, spośród których 50 (7 dzieci w grupie wiekowej od 1 do 5 lat) ukończyło badanie i u których oceniano farmakokinetykę ezomeprazolu.

Poniższa tabela przedstawia ekspozycję ogólną na ezomeprazol po podaniu dożylnym w 3-minutowym wstrzyknięciu u dzieci i młodzieży oraz u zdrowych dorosłych osób. Wartości w tabeli są średnimi geometrycznymi (zakres). Dawkę 20 mg podawano dorosłym pacjentom w 30-minutowej infuzji. Wartości $C_{ss, max}$ oznaczano we wszystkich grupach pediatrycznych po 5 minutach od podania dawki, a u dorosłych po 7 minutach od podania w grupie otrzymującej dawkę 40 mg i po zakończeniu infuzji w grupie otrzymującej dawkę 20 mg.

Grupa wiekowa	Podana dawka	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 miesiąc*	0,5 mg/kg mc. (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 miesięcy*	1,0 mg/kg mc. (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)

- * Do grupy wiekowej od 0 do 1 miesiąca zaliczono pacjentów w skorygowanym wieku od co najmniej 32 do poniżej 44 pełnych tygodni, gdzie skorygowany wiek był sumą tygodni ciąży i pełnych tygodni po urodzeniu. Do grupy od 1 do 11 miesięcy należeli pacjenci w skorygowanym wieku co najmniej 44 pełnych tygodni.
- ** Z badania wyłączono 2 pacjentów. Jeden prawdopodobnie wolno metabolizował przy udziale izoenzymu CYP2C19, zaś drugi leczony był jednocześnie inhibitorem izoenzymu CYP3A4.

Przypuszczenia na podstawie modelu wskazują, że wartość $C_{ss, max}$ po dożylnym podaniu ezomeprazolu w infuzji trwającej 10, 20 i 30 minut będzie zmniejszona, odpowiednio, o średnio 37% do 49%, 54% do 66% i 61% do 72% we wszystkich grupach wiekowych i po podaniu wszystkich dawek w porównaniu z wartościami po podaniu dawki w 3-minutowym wstrzyknięciu.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne uzyskane na podstawie konwencjonalnych badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu jednorazowym i wielokrotnym, toksycznego wpływu na zarodek i płód oraz działania mutagennego nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi. Badania działania rakotwórczego u szczurów, którym podawano doustnie mieszaninę racemiczną, wykazały rozrost komórek ECL żołądka i rakowiaki. Działania stwierdzone u szczurów są wynikiem długotrwałej, znacznej hipergastrynemii, wtórnej do zmniejszonego wytwarzania kwasu solnego w żołądku. Obserwowano je u szczurów po długotrwałym stosowaniu innych leków hamujących wytwarzanie kwasu solnego w żołądku. W badaniach nieklinicznych ezomeprazolu w postaci dożylnej nie wykazano podrażnienia naczyń, ale nieznaczną tkankową reakcję zapalną w miejscu podania po wstrzyknięciu podskórnym (okołożylnym), patrz punkt 4.8.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Disodu edetynian
Sodu wodorotlenek (w celu dostosowania pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

6.3 Okres ważności

Proszek do sporządzania roztworu: 2 lata

Okres ważności roztworu do infuzji po rekonstytucji/rozcieńczeniu:

Stabilność roztworu po rekonstytucji

Wykazano stabilność chemiczną i fizyczną gotowego roztworu przechowywanego w warunkach ochrony przed światłem przez 12 godzin w temperaturze 25°C oraz przez 24 godziny w temperaturze 5°C±3°C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt należy zużyć natychmiast. W przeciwnym razie za czas i warunki przechowywania odpowiedzialność ponosi użytkownik. Roztwór nie powinien zazwyczaj być przechowywany dłużej niż 24 godziny w temperaturze $5^{\circ}\text{C}\pm 3^{\circ}\text{C}$, chyba że przygotowanie i rozcieńczenie roztworu odbyło się w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Nie przechowywać w temperaturze powyżej 30°C .

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania roztworu po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt Stomezul pakowany jest w fiolki o pojemności 5 ml z bezbarwnego szkła typu I, zamknięte gumowym korkiem i wieczkiem z PP/Aluminium, w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań: 1, 5, 10, 20 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

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

Roztwór po rekonstytucji należy przed podaniem obejrzeć, czy nie zawiera osadu i czy nie zmienił barwy. Można użyć jedynie przejrzysty roztwór. Roztwór przeznaczony do jednorazowego zastosowania. Jeśli ma być podana dawka 20 mg, należy podać tylko połowę przygotowanego roztworu. Wszelkie niewykorzystane resztki roztworu należy usunąć zgodnie z lokalnymi wymaganiami.

Wstrzyknięcie 40 mg

Roztwór do wstrzykiwań (8 mg/ml) przygotowuje się, dodając do fiolek z 40 mg ezomeprazolu 5 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do podawania dożylnego.

Przygotowany roztwór do wstrzykiwań jest przezroczysty i bezbarwny.

Infuzja 40 mg

Roztwór do infuzji przygotowuje się, rozpuszczając zawartość jednej fiolek z 40 mg ezomeprazolu w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do podawania dożylnego.

Infuzja 80 mg

Roztwór do infuzji przygotowuje się, rozpuszczając zawartość dwóch fiolek ezomeprazolu po 40 mg w 100 ml 0,9% roztworu chlorku sodu do podawania dożylnego.

Przygotowany roztwór do infuzji jest przezroczysty i bezbarwny.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sandoz GmbH
Biochemiestrasse 10
6250 Kundl, Austria

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 19517

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

2011-12-14

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

2012-11-12