

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Helides, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

Helides, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 8,05 mg sacharozy, 1,85 mikrogramów parahydroksybenzoesanu metylu (E218) i 0,56 mikrogramów parahydroksybenzoesanu propylu (E216).

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

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: każda kapsułka zawiera 16,09 mg sacharozy, 3,65 mikrogramów parahydroksybenzoesanu metylu (E218) i 1,1 mikrogramów parahydroksybenzoesanu propylu (E216).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka dojelitowa, twarda.

Kapsułka z nieprzezroczystym, żółtym wieczkiem i nieprzezroczystym, białym korpusem, oznaczonymi czarnym napisem "20 mg". Kapsułka zawiera kuliste peletki w kolorze białym do szarego.

Kapsułka z nieprzezroczystym, żółtym wieczkiem i nieprzezroczystym, żółtym korpusem, oznaczonymi czarnym napisem "40 mg". Kapsułka zawiera kuliste peletki w kolorze białym do szarego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Kapsułki Helides są stosowane w leczeniu następujących schorzeń:

Dorośli

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

W skojarzeniu z odpowiednimi antybiotykowymi schematami leczenia w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori*, jak również

- w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem *Helicobacter pylori* oraz
- w zapobieganiu nawrotom choroby wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem *Helicobacter pylori*.

Pacjenci wymagający leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

Leczenie wrzodów żołądka wywołanych leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi. Zapobieganie wystąpieniu owrzodzeń żołądka i dwunastnicy związanych ze stosowaniem leków z grupy NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka.

Długotrwałe leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Zespół Zollingera–Ellisona.

Młodzież w wieku od 12 lat

Choroba refluksowa przełyku (GERD)

- leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego zapalenia przełyku
- długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku
- leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD).

W skojarzeniu z antybiotykami w leczeniu choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *Helicobacter pylori*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

W razie trudności z przełykaniem, 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 granulami należy wymieszać i wypić od razu lub w ciągu 30 minut od przygotowania. Następnie należy napełnić szklankę wodą do połowy, zamieszać i wypić. Nie należy żuć ani kruszyć granulek.

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 produktu leczniczego, patrz punkt 6.6.

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

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.
- *długotrwałe stosowanie w celu zapobiegania nawrotom refluksowego zapalenia przełyku*
20 mg raz na dobę.
- *leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD)*
20 mg raz na dobę u pacjentów, u których nie występuje zapalenie przełyku. U pacjentów, u których objawy nie ustąpiły po 4 tygodniach leczenia, należy zweryfikować diagnozę w celu wykrycia innej, możliwej przyczyny dolegliwości. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg raz na dobę. U osób dorosłych dawka 20 mg raz na dobę może być stosowana doraźnie, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u których istnieje ryzyko wystąpienia wrzodów żołądka i (lub) dwunastnicy, nie zaleca się kontrolowania przebiegu choroby poprzez doraźne stosowanie leku.

Dorośli

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

- *leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy współistniejącej z zakażeniem Helicobacter pylori oraz*
- *zapobieganie nawrotom choroby wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy u pacjentów z owrzodzeniem współistniejącym z zakażeniem Helicobacter pylori*

20 mg produktu Helides z 1000 mg amoksycyliny i 500 mg klarytromycyny, każdy dwa razy na dobę przez 7 dni.

Pacjenci wymagający leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)

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 chorobie wrzodowej żołądka i (lub) dwunastnicy, związanej z leczeniem niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi, u pacjentów z grupy ryzyka:

20 mg raz na dobę.

Przedłużone leczenie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych

40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po terapii dożylniej stosowanej zapobiegawczo przeciw nawrotom krwawienia z wrzodów trawiennych.

Zespół Zollingera-Ellisona

Zalecana dawka początkowa produktu Helides to 40 mg dwa razy na dobę. Następnie dawkę należy ustalać indywidualnie i kontynuować leczenie do ustąpienia objawów klinicznych. Z badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów dawki dobowe 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.

Młodzież w wieku od 12 lat

Leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej zakażeniem *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.

Zalecenia dotyczące dawkowania są następujące:

Masa ciała	Dawkowanie
30 - 40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: produkt leczniczy Helides 20 mg, amoksycylina 750 mg i klarytromycyna w dawce 7,5 mg/kg masy ciała, wszystkie leki podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień.
> 40 kg	W skojarzeniu z dwoma antybiotykami: produkt leczniczy Helides 20 mg, amoksycylina 1 g i klarytromycyna 500 mg, wszystkie leki podaje się dwa razy na dobę przez jeden tydzień.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Produktu Helides nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ nie ma danych dotyczących stosowania w tej grupie wiekowej.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

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

Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby

U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności dostosowywania dawki. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby maksymalna dobową dawką produktu Helides wynosi 20 mg i nie należy jej przekraczać (patrz punkt 5.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

4.3 Przeciwwskazania

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

Ezomeprazolu nie należy stosować 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, trudności w przełykaniu, krwawe wymioty, smoliste stolce), należy wykluczyć nowotworowy charakter choroby. Leczenie ezomeprazolem może złagodzić objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie.

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

Inhibitory pompy protonowej (PPI, *ang. proton pump inhibitors*), 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.

W razie przepisywania produktu do stosowania doraźnie, należy poinformować pacjenta o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli charakter dolegliwości ulegnie zmianie. Stosując ezomeprazol doraźnie, należy zwrócić uwagę na zmienne stężenie ezomeprazolu w osoczu i związane z tym możliwe interakcje z innymi lekami. Patrz punkt 4.5.

W leczeniu mającym na celu eradykację zakażenia *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, takie jak np. cyzapryd.

Leczenie z zastosowaniem leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka występowania w obrębie przewodu pokarmowego zakażeń powodowanych bakteriami *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1).

Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest jednoczesne stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną z jednoczesnym zwiększeniem dawki atazanawiru do 400 mg stosowanego z rytonawirem w dawce 100 mg; nie należy przekraczać dawki 20 mg ezomeprazolu.

Ezomeprazol jest inhibitorem CYP2C19. Podczas rozpoczynania lub kończenia leczenia ezomeprazolem należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwowano interakcję między klopidogrelem i ezomeprazolem (patrz punkt 4.5).

Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest pewne. Jako środek ostrożności, jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i klopidogrelu powinno być odradzane.

Hipomagnezemia

U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (PPI), jak ezomeprazol, przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki wstępowania ciężkiej hipomagnezemii. Mogą występować ciężkie objawy hipomagnezemii, takie jak zmęczenie, tężyczka, majaczenie, drgawki, 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 hipomagnezemię (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia.

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.

Ezomeprazol, tak jak wszystkie leki hamujące wydzielanie kwasu solnego, może zmniejszać wchłanianie witaminy B12 (cyjanokobalaminy) z powodu hipo- lub achlorhydrii. Należy to brać pod uwagę u pacjentów z niedoborem witaminy B12 lub czynnikami ryzyka zmniejszonego wchłaniania podczas długotrwałego 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 leczniczego Helides. Wystąpienie SCLE w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLE w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej.

Sacharoza

Ten produkt leczniczy zawiera sacharozę. Pacjenci z rzadko występującymi dziedzicznymi zaburzeniami, takimi jak nietolerancja fruktozy, zespół złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedobór sacharazy-izomaltazy, nie powinni stosować tego produktu leczniczego.

Parahydroksybenzoesany

Ten produkt leczniczy zawiera parahydroksybenzoesany, które mogą powodować występowanie reakcji alergicznej (także opóźnionej).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych leków

Leki, których wchłanianie jest zależne od pH

Zahamowanie wydzielania soku żołądkowego podczas leczenia ezomeprazolem i innymi inhibitorami pompy protonowej (PPI) może wpływać na zwiększenie lub zmniejszenie wchłaniania produktów leczniczych, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego. Podczas leczenia ezomeprazolem, podobnie jak podczas stosowania innych produktów leczniczych zmniejszających kwasność soku żołądkowego, wchłanianie produktów leczniczych takich jak ketokonazol, itrakonazol i erlotynib

z przewodu pokarmowego może ulec zmniejszeniu, a wchłanianie digoksyny może ulec zwiększeniu. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych pacjentów zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u dwóch z dziesięciu pacjentów). Rzadko zgłaszano toksyczne działanie digoksyny. Jednak należy zachować ostrożność stosując ezomeprazol w dużych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy uważnie kontrolować terapeutyczne działanie digoksyny.

Stwierdzono, że omeprazol reaguje z niektórymi inhibitorami proteaz. Efekty kliniczne oraz mechanizmy wykrytych interakcji pozostają częściowo nieznanne. Zwiększenie pH w układzie pokarmowym podczas leczenia omeprazolem może wpływać na wchłanianie inhibitorów proteaz. Możliwe są również inne interakcje powodowane 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. U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) z atazanawirem (w dawce 300 mg) oraz rytonawirem (w dawce 100 mg) powodowało znaczące zmniejszenie ekspozycji na atazanawir (75% zmniejszenie AUC, C_{max} i C_{min} o około 75%). Zwiększenie dawki atazanawiru do 400 mg nie kompensowało wpływu omeprazolu na ekspozycję na atazanawir. U zdrowych ochotników, jednoczesne podawanie omeprazolu (20 mg na dobę) z atazanawirem (w dawce 400 mg) oraz rytonawirem (w dawce 100 mg) powodowało zmniejszenie ekspozycji na atazanawir o ok. 30% w porównaniu z ekspozycją zaobserwowaną w przypadku atazanawiru (w dawce 300 mg) oraz rytonawiru (w dawce 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%. W przypadku sakwinawiru (z jednocześnie stosowanym rytonawirem), stwierdzono zwiększenie 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 (z jednocześnie stosowanym rytonawirem) oraz amprenawir (z jednocześnie stosowanym 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 jednocześnie stosowanym rytonawirem). Ze względu na podobne efekty farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu oraz ezomeprazolu, jednoczesne podawanie ezomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane, natomiast jednoczesne stosowanie z ezomeprazolem i nelfinawirem jest przeciwwskazane.

Leki metabolizowane przez izoenzym CYP2C19

Ezomeprazol hamuje aktywność głównego izoenzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm - CYP2C19. Podawanie ezomeprazolu jednocześnie 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 rozważyć szczególnie u pacjentów stosujących ezomeprazol doraźnie. Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powoduje zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu – substratu dla izoenzymu CYP2C19. 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 w momencie rozpoczynania, jak i po zakończeniu leczenia ezomeprazolem. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) i worykonazolu (substratu dla CYP2C19) zwiększało C_{max} oraz AUC_t odpowiednio o 15% i 41%.

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.

Omeprazol, tak jak ezomeprazol, jest inhibitorem CYP2C19. W badaniu skrzyżowanym omeprazol podawany w dawce 40 mg zdrowym pacjentom powodował zwiększenie wartości C_{max} i AUC cilostazolu odpowiednio o 18% i 26%, a jednego z jego aktywnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%.

Podanie zdrowym ochotnikom ezomeprazolu w dawce 40 mg jednocześnie z cyzaprydem powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (ang. AUC, *Area Under Curve*) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania ($t_{1/2}$) ezomeprazolu o 31%. 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).

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

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

Wyniki badań u zdrowych pacjentów wykazały farmakokinetyczno (PK)/farmakodynamiczne (PD) interakcje pomiędzy klopidogrelem (dawka nasycająca 300 mg/dobowa dawka podtrzymująca 75 mg) i ezomeprazolem (40 mg na dobę doustnie), powodujące zmniejszenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu średnio o 40% oraz prowadzące do zmniejszenia maksymalnego zahamowania (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi średnio o 14%.

W badaniu klinicznym u zdrowych pacjentów stwierdzono zmniejszenie ekspozycji na aktywny metabolit klopidogrelu niemal o 40%, gdy podawano stałe dawki ezomeprazolu 20 mg i kwasu acetylosalicylowego (ASA) 81 mg jednocześnie z klopidogrelem, w porównaniu z ekspozycją tylko na sam klopidogrel. Jednak maksymalne zahamowanie (indukowanej przez ADP) agregacji płytek krwi u tych pacjentów było takie samo w obu powyższych grupach.

Dane dotyczące następstw klinicznych tej interakcji PK/PD ezomeprazolu 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.

Nieznane mechanizmy działania

Opisywano zwiększenie stężenia takrolimusu w surowicy podczas jednoczesnego stosowania z ezomeprazolem. Należy bardzo dokładnie kontrolować stężenie takrolimusu, jak również czynność nerek (klirens kreatyniny) i w razie konieczności dostosować dawkę takrolimusu.

Podczas podawania metotreksatu jednocześnie z inhibitorami pompy protonowej (PPI), u niektórych pacjentów zgłaszano zwiększenie stężenia metotreksatu. W przypadku podawania dużych dawek metotreksatu może być konieczne rozważenie czasowego wstrzymania stosowania ezomeprazolu.

Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne ezomeprazolu

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 ezomeprazolu w opisanych sytuacjach. Należy jednak rozważyć dostosowanie dawki u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby, u których wskazane jest długotrwałe leczenie.

Zastosowanie substancji czynnych indukujących zwiększoną aktywność CYP2C19, CYP3A4 lub obu wymienionych cytochromów (takich jak ryfampicyna i ziele dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w osoczu poprzez zwiększenie tempa jego metabolizmu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Dane kliniczne dotyczące stosowania ezomeprazolu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Dane z badań epidemiologicznych dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu u większej grupy kobiet w okresie ciąży, 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 produkt leczniczy kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy ezomeprazol przenika do mleka kobiet karmiących piersią. Nie prowadzono badań u kobiet w okresie laktacji. Brak wystarczających danych na temat skutków działania ezomeprazolu u noworodków i niemowląt.

Z tego względu, nie należy stosować produktu Helides u kobiet karmiących piersią.

Płodność

Badania na zwierzętach z mieszaniną racemiczną omeprazolu, podawaną drogą doustną, nie potwierdziły wpływu na płodność.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Ezomeprazol ma niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zaobserwowano działania niepożądane takie jak zawroty głowy (niezbyt często) i niewyraźne widzenie (rzadko) (patrz punkt 4.8). Jeżeli wymienione działania niepożądane wystąpią, pacjent nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

4.8 Działania niepożądane

W trakcie badań klinicznych ezomeprazolu oraz podczas jego stosowania po wprowadzeniu do obrotu 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 ($>1/10$); często ($\geq 1/100$, $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); bardzo rzadko ($<1/10\ 000$); 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 reakcja anafilaktyczna i (lub) wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Obrzęki obwodowe
	Rzadko	Hiponatremia
	Nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4): ciężka hipomagnezemia może mieć związek z hipokalcemią Hipomagnezemia może mieć również związek z hipokaliemią
Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Bezsenna
	Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, halucynacje
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 i (lub) 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 toksyczno-rozplywna naskórka (zespół Lyella).
	Nieznana	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	Oslabienie siły mięśniowej
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Bardzo rzadko	Śródmiąższowe zapalenie nerek; u niektórych pacjentów obserwowano jednocześnie niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekomastia
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Rzadko	Złe samopoczucie, nasilone pocenie się

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: 22 49-21-301, fax: 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. Objawy obserwowane po przyjęciu ezomeprazolu w dawce 280 mg obejmowały objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały żadnych niepokojących objawów. Nie jest znana odtrutka specyficzna dla ezomeprazolu. Ezomeprazol w znacznym stopniu wiąże się z białkami osocza i dlatego trudno poddaje się dializie. 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
kod ATC: A02B C05

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

Miejsce i mechanizm działania

Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie i jest przekształcana do czynnej postaci w silnie kwaśnym środowisku w świetle kanałków komórek okładzinowych, gdzie hamuje aktywność H^+K^+ -ATP-azy - enzymu pompy protonowej, hamując w ten sposób podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu solnego w żołądku.

Wpływ na wydzielanie kwasu solnego w żołądku

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.

Skutki lecznicze hamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku

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 eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori* u około 90% pacjentów.

W niepowikłanej chorobie wrzodowej dwunastnicy, po tygodniowym leczeniu w celu eradykacji zakażenia *Helicobacter pylori*, nie ma konieczności stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego dla 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 80 mg ezomeprazolu we wlewie dożylnym trwającym 30 minut i następnie 8 mg na godzinę w stałym wlewie lub placebo przez 72 godziny. Po początkowym okresie 72 godzin, wszyscy pacjenci otrzymywali metodą otwartej próby 40 mg ezomeprazolu doustnie przez okres 27 dni w celu zahamowania wydzielania kwasu solnego w żołądku. Częstość występowania ponownego krwawienia w ciągu 3 dni wyniosła 5,9% w grupie leczonej ezomeprazolem i 10,3% w grupie pacjentów, którym podawano placebo. Po 30 dniach po leczeniu, częstość

występowania nawrotów w grupie leczonej ezomeprazolem wyniosła 7,7%, natomiast w grupie leczonych placebo 13,6%.

Inne procesy związane z hamowaniem wydzielania kwasu solnego

U dzieci i dorosłych pacjentów, podczas długotrwałego stosowania ezomeprazolu obserwowano zwiększenie liczby komórek podobnych do komórek enterochromafinowych (komórki ECL, *ang. enterochromaffin-like cells*), spowodowane prawdopodobnie zwiększeniem stężenia gastryny w surowicy. Zmiany te wydają się nie mieć istotnego znaczenia klinicznego.

Podczas długotrwałego stosowania leków zmniejszających 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 w żołądku powodowana przez różne czynniki, w tym inhibitory pompy protonowej, powoduje zwiększenie ilości bakterii naturalnie obecnych w przewodzie pokarmowym. Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może prowadzić do nieznacznego zwiększenia ryzyka występowania w obrębie przewodu pokarmowego zakażeń spowodowanych bakteriami *Salmonella* i *Campylobacter*, a u pacjentów hospitalizowanych także *Clostridium difficile*.

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 wewnątrz żołądka. 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 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 chorobie wrzodowej żołądka i dwunastnicy u pacjentów (w wieku > 60 lat i (lub) chorobą wrzodową w wywiadzie) przyjmujących niesteroidowe leki przeciwzapalne, w tym działające selektywnie na COX-2.

Dzieci i młodzież

W badaniu u dzieci i młodzieży z chorobą refluksową przełyku (w wieku od <1 do 17 lat), leczonych długotrwale inhibitorami pompy protonowej, u 61% dzieci rozwinęła się niewielkiego stopnia hiperplazja komórek ECL o nieznanym znaczeniu klinicznym i bez rozwoju zanikowego zapalenia błony śluzowej żołądka lub guzów nowotworowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dystrybucja

Ezomeprazol jest wrażliwy na działanie kwasu, dlatego jest podawany w postaci powlekanych granulek odpornych na jego działanie. *In vivo*, konwersją 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%. 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.

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

Metabolizm i eliminacja

Ezomeprazol jest całkowicie metabolizowany przez układ cytochromu P-450 (CYP), głównie z udziałem 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.

Poniższe dane dotyczą głównie farmakokinetyki 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. 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. 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.

Szczególne grupy pacjentów

Okolo $2,9 \pm 1,5\%$ 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.

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

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 narządów

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.

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.

Dzieci i młodzież

Młodzież w wieku od 12 do 18 lat

Po podaniu wielokrotnym 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, uwzględniające wyniki konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i toksycznego wpływu na reprodukcję, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla człowieka.

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

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

Żelatynowa kapsułka:

Żelaza tlenek żółty (E172)

Tytanu dwutlenek (E171)

Żelatyna

Tusz: czarny

Żelaza tlenek czarny (E172)

Szelak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

Blister:

2 lata

Pojemnik z HDPE:

Przed otwarciem pojemnika: 2 lata

Po otwarciu pojemnika: 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).

Produkt przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią (blistry).

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pojemnik z HDPE zawierający żel krzemionkowy pochłaniający wilgoć, z białym zamknięciem PP i z aluminiowym zabezpieczeniem gwarancyjnym.

Wielkość opakowania: 28, 30, 90 lub 98 kapsułek.

Blistry PA/Aluminium/PVC/Aluminium

Wielkość opakowania: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 lub 140 kapsułek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu do stosowania

Podawanie przez zgłębnik żołądkowy

1. Należy wysypać zawartość kapsułki do około 25 lub 50 ml wody. (W przypadku stosowania niektórych rodzajów zgłębników zawartość kapsułki należy rozpuścić w 50 ml wody, aby uniknąć zatkania zgłębnika przez granulki.) Zamieszać.
2. Pobrać zawiesinę do strzykawki i dodać około 5 ml powietrza.
3. Energicznie potrząsać strzykawką przez około 2 minuty w celu rozproszczenia granulek.
4. Odwrócić strzykawkę końcówką do podawania do góry i sprawdzić czy nie jest ona zatkana.
5. Połączyć końcówki zgłębnika i strzykawki, trzymając strzykawkę w sposób wskazany powyżej.
6. Potrząsnąć strzykawką, odwrócić ją końcówką do podawania do dołu i natychmiast podać około 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 do czasu opróżnienia strzykawki.
8. Jeśli jest to konieczne, należy napęlić 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.

Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania resztek produktu

Bez specjalnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Zentiva k.s.

U kabelovny 130

Dolní Měcholupy, 102 37

Praga 10, Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 17846 (20 mg), 17847 (40 mg)

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 luty 2011 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia:

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