



Letermowir – brakujące ogniwo w procedurze allogenicznego przeszczepienia krwiotwórczych komórek macierzystych. O zapobieganiu reaktywacji zakażenia cytomegalowirusem (CMV) i cytomegalii u pacjentów poddawanych allogenicznemu przeszczepieniu krwiotwórczych komórek macierzystych rozmawiamy z dr. n. med. Kazimierzem Hałaburdą, kierownikiem Kliniki Transplantacji Komórek Krwiotwórczych w Instytucie Hematologii i Transplantologii w Warszawie.

s. 20–21

> www.KurierMedyczny.com

KURIER MEDYCZNY

menedżera zdrowia

> luty 2021
> ISSN: 2657-8085
> 19,90 zł [w tym VAT 8%]

> 01/2021

**PRIORYTETY
W OCHRONIE ZDROWIA
2021**

**WYDANIE SPECJALNE
PRIORYTETY
W OCHRONIE ZDROWIA 2021**

s. 22–50

ISSN 2657-8085
9 772657 808117



LIPIDOLOGIA: Nowe wytyczne Polskiego Towarzystwa Lipidologicznego

s. 4–13



GASTROENTEROLOGIA: Czy wiemy już wszystko o stosowaniu IPP w terapii GERD?

s. 52–53



NEUROLOGIA: *Smoke and mirrors*, czyli wyzwania i pułapki oceny leczenia immunomodulującego

s. 56–57

GASTROENTEROLOGIA

Marta Koton-Czarnecka

Czy wiemy już wszystko o stosowaniu inhibitorów pompy protonowej w terapii GERD?

Choroba refluksowa przełyku (*gastroesophageal reflux disease* – GERD) to powszechna dolegliwość o szerokim spektrum objawów. Wśród celów jej leczenia są ustąpienie symptomów, poprawa jakości życia pacjenta oraz zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań. Leczenie powinno także prowadzić do wygojenia zmian zapalnych śluzówki przełyku oraz zapobiec nawrotom choroby w przyszłości. Podstawą farmakoterapii jest hamowanie wydzielania kwasu solnego za pomocą leków z grupy inhibitorów pompy protonowej (IPP). O tym, jak długo stosować te leki u pacjentów, w jakich dawkach oraz który preparat wybrać w różnych sytuacjach klinicznych, mówił dr hab. n. med. Michał Lipiński z Kliniki Chorób Wewnętrznych i Gastroenterologii Centralnego Szpitala Klinicznego MSWiA w Warszawie podczas XIV Konferencji Postępy w Gastroenterologii, która odbyła się 11–12 grudnia 2020 r. w formule online.

Refluks nazywamy zwrotne zarzucanie treści żołądkowej do przełyku ze wszystkimi jego konsekwencjami, czyli m.in. zgagą, uczuciem kwasu w jamie ustnej oraz pieczeniem w przełyku. Refluks może być fizjologiczny, dlatego nie zawsze jest jednoznaczny z GERD.

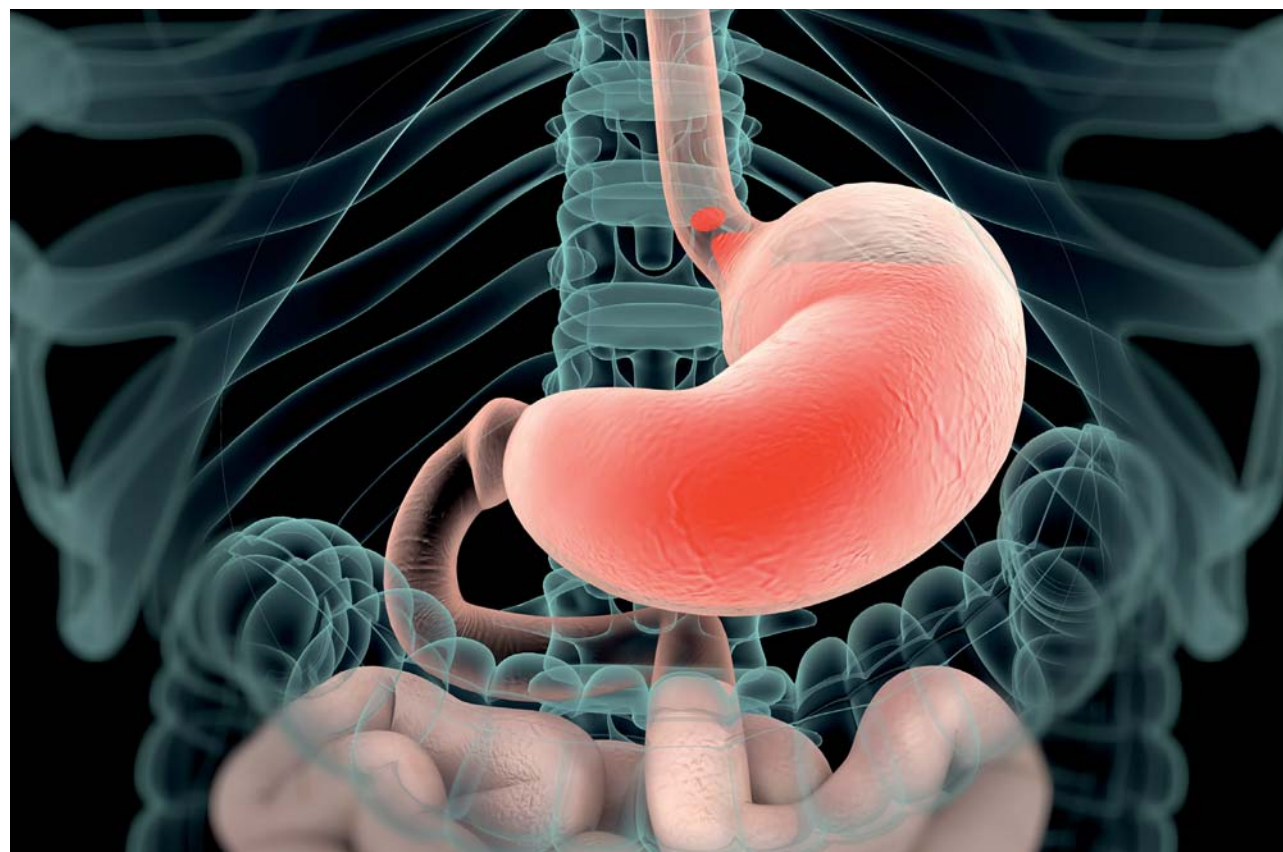
– O GERD możemy mówić wtedy, gdy dolegliwości występujące u pacjenta powtarzają się z częstotnością wpływającą niekorzystnie na jakość jego życia lub gdy dochodzi do uszkodzenia przełyku. Choroba refluksowa jest schorzeniem powszechnym. W rozwiniętych krajach Europy i Ameryki Północnej cierpi na nią 20–40 proc. populacji osób powyżej 18. roku życia. W Polsce zgodnie z wynikami dużej metaanalizy opublikowanej w 2020 r. GERD ma ponad 35 proc. osób dorosłych, co stawia nas w niechlubnej czołówce europejskiej i światowej. Naukowcy zauważyli, że częstość występowania GERD zwiększyła się w latach 1970–1995 aż 10-krotnie – wskazywał dr hab. Michał Lipiński [1].

Rosnąca zachorowalność na GERD ma związek z powszechnym występowaniem środowiskowych czynników ryzyka, do których należą: palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, wysokokaloryczna dieta, brak aktywności fizycznej oraz wysoki wskaźnik masy ciała (*body mass index* – BMI).

Nie wolno bagatelizować

Choroba refluksowa przełyku powinna być leczona, gdyż może powodować znaczne pogorszenie jakości życia pacjenta, obniżając jego komfort fizyczny i psychiczny, a także wydajność pracy. Oszacowano, że wystąpienie u pracownika objawów GERD obniża efektywność jego pracy nawet do 40 proc., co generuje niebagatelne koszty społeczne i przekłada się na ekonomię, zwłaszcza że choroba ta cechuje się dużą nawrotnością – u 80 proc. pacjentów, którzy nie otrzymali właściwego leczenia, objawy pojawiają się ponownie w ciągu roku.

Nieleczona GERD o ciężkim przebiegu może prowadzić do poważnych powikłań, takich jak zwężenie przełyku oraz krwawienie z przewodu pokarmowego. Dowiedziono, że GERD zwiększa prawie 3-krotnie ryzyko wystąpienia raka krtani i raka gardła [2]. Stwierdzono również, co szczególnie istotne w dobie pandemii COVID-19, że pacjenci z nasiloną GERD,



Fot. istockphoto

szczególnie z refluksiem krtaniowo-gardłowym, należą do grupy ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji koronawirusem SARS-CoV-2 [3].

Podstawowe objawy GERD to zgaga, odbijanie i uczucie kwasu w ustach, trudności lub ból przy przełykaniu, ból i pieczenie w klatce piersiowej. Choroba refluksowa przełyku może wywoływać także objawy pozaprzelykowe, takie jak przewlekły kaszel, przewlekła chrypka, zapalenie krtani, nadżerki na zębach i zespół astmy oskrzelowej.

Różne postacie choroby

– Około 40–45 proc. przypadków GERD to postać nadżerkowa tej choroby, w której widoczne są ubytki z towarzyszącym stanem zapalnym błony śluzowej przełyku. Ponad połowa przypadków to postać nienadżerkowa, w której nie stwierdzamy zmian zapalnych w przełyku, ale u pacjenta wystę-

pują objawy charakterystyczne dla GERD. W obu postaciach – także nienadżerkowej – w dolnej części przełyku dochodzi do poszerzania się przestrzeni międzykomórkowych, co można zobaczyć w badaniu mikroskopowym wycinków pobranych w trakcie gastroskopii. W te przestrzenie wnikają jony wodorowe pochodzące z kwasu solnego, które drażnią sploty nerwowe i poprzez łuk odruchowy wywołują w ośrodkowym układzie nerwowym objawy charakterystyczne dla GERD, takie jak zgaga, pieczenie i ból – wyjaśniał dr hab. Michał Lipiński. Szczególną postacią GERD jest refluks krtaniowo-gardłowy, w którym dochodzi do zarzucania treści żołądkowej do górnych dróg oddechowych z wtórnym ich podrażnieniem lub uszkodzeniem, przeważnie w godzinach nocnych [4].

– Nabłonek pokrywający gardło i krtani jest inny niż nabłonek przełyku. Błona śluzowa dróg od-

”

dr hab. Michał Lipiński: Siła działania pantoprazolu wynosiła 0,23, lanzoprazolu 0,90, esomeprazolu 1,6, a rabeprazolu 1,82. Lekami, które zdecydowanie się wyróżniały, były więc esomeprazol i rabeprazol

dechowych jest znacznie bardziej wrażliwa na drażniące działanie kwasu solnego i pepsyny, dlatego nawet niewielkie ilości treści żołądkowej mogą spowodować jej uszkodzenia. Przewlekłe drażnienie nabłonka dróg oddechowych skutkuje zmianami histologicznymi (metaplasja, dysplazja i neoplazja). Trzeba pamiętać, że różne typy GERD wymagają innego postępowania terapeutycznego, indywidualnie dobrane dla konkretnego pacjenta – uczulał ekspert.

Jasne algorytmy postępowania

U pacjentów z GERD zalecana jest modyfikacja stylu życia: redukcja masy ciała w przypadku nadwagi lub otyłości, zaprzestanie palenia tytoniu i eliminacja z diety produktów mogących nasilać objawy choroby. U większości chorych konieczne jest także podjęcie leczenia farmakologicznego.

– Obecnie mamy spory wybór leków przeznaczonych do leczenia GERD, ale dokonując tego wyboru, warto oprzeć się na aktualnych wytycznych postępowania u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku opracowanych przez specjalistów pod patronatem Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej i opublikowanych w 2019 r. Rekomendacje te są skierowane przede wszystkim do lekarzy POZ, ale są bardzo przydatne również dla gastrologów i lekarzy innych specjalności. Zgodnie z zawartym w wytycznych algorytmem postępowania, jeśli typowe objawy GERD występują u pacjenta w wieku powyżej 40–45 lat lub towarzyszy im co najmniej jeden objaw alarmowy sugerujący chorobę organiczną (utrata masy ciała, niedokrwiłość, zaburzenia połykania, uporczywe wymioty, smoliste stolce), konieczne jest wykonanie gastroskopii, a wynik tego badania determinuje dalsze postępowanie. Gdy typowe objawy GERD występują u pacjenta w wieku poniżej 40–45 lat i nie towarzyszą im objawy alarmowe, nie ma potrzeby wykonywania gastroskopii i należy rozpocząć leczenie empiryczne. Jeśli objawy GERD są epizodyczne, można zastosować np. alginiany lub blokery H₂, natomiast przy objawach uciążliwych należy rozpocząć terapię za pomocą IPP – wyjaśniał dr hab. Michał Lipiński [5].

Mechanizm działania IPP polega na blokowaniu pompy protonowej znajdującej się w kanalikach wydzielniczych komórek okładzinowych żołądka. Leki z grupy IPP hamują wydzielanie kwasu solnego skuteczniej niż blokery H₂, ponadto efekt ten utrzymuje się dłużej i nie podlega zjawisku tachyfilaksji. Z tego powodu IPP charakteryzują się znacznie większą efektywnością w leczeniu GERD [5]. Co ważne, IPP są zazwyczaj dobrze tolerowane, jeśli stosuje się je zgodnie ze wskazaniami. Dopiero długotrwałe ich przyjmowanie może się wiązać z zaburzeniami mikrobiomu jelitowego. Przy typowych objawach GERD terapię należy rozpocząć od podawania raz dziennie jednej dawki standardowej IPP przez 4–8 tygodni. Jeżeli po tym czasie pacjent nadal odczuwa uciążliwe objawy, należy zwiększyć dawkowanie IPP do dwóch dawek standardowych dziennie (2 razy po jednej dawce), a dodatkowo zalecić stosowanie leków o innym mechanizmie działania (np. alginianów lub leków prokinetycznych).

– Nieco inaczej wygląda postępowanie u pacjentów z objawami pozaprzelykowymi. W takich przypadkach niezbędne jest sięgnięcie po opinie lekarzy innych specjalności: laryngologa, alergologa, pulmonologa, a także rozważenie różnych możliwych przyczyn GERD, takich jak infekcje, palenie tyto-

niu, alergie, stosowane leki, wysilek głosowy oraz rodzinne obciążenie chorobami onkologicznymi. Trzeba pamiętać, że objawy pozaprzelykowe mogą być spowodowane różnymi chorobami organicznymi, przykładowo przewlekła chrypka może być manifestacją raka krtani. Dlatego tak ważne jest, aby jak najszybciej wykluczyć choroby organiczne i nie przedłużać czasu do ich rozpoznania przez stosowanie leczenia empirycznego lekami gastroenterologicznymi. Jeśli jednak mamy pewność co do diagnozy GERD, należy rozpocząć terapię, stosując podwójną dawkę standardową IPP (2 razy dziennie po jednej dawce), i kontynuować ją przez 8–12 tygodni. Do IPP można dołączyć leki o innym mechanizmie działania – tłumaczył dr hab. Michał Lipiński.

Indywidualne podejście

Jak zaznaczył ekspert, w leczeniu GERD niezbędne jest spersonalizowane podejście do pacjenta. Sposób postępowania zależy od indywidualnych predyspozycji chorego oraz współistniejących chorób i tolerancji leków. Badania wykazały, że potrzeby terapeutyczne pacjentów zmienia m.in. występowanie przepukliny rozworu przełykowego przepony, co dotyczy ponad 60 proc. osób po 50. roku życia. U takich pacjentów dopiero zwiększenie dawki esomeprazolu do 80 mg na dobę (czyli podwojenie dawki standardowej) i stosowanie takiej terapii przez 4 tygodnie przynosi oczekiwany rezultat [6].

– Przy wyborze najwłaściwszego leku z grupy IPP, zwłaszcza w przypadku pacjentów, u których wskazane jest zastosowanie podwójnej dawki, warto uwzględnić siłę hamowania wydzielania kwasu solnego przez dany preparat. Różne leki z tej grupy hamują bowiem pompę protonową z różną siłą, co wykazała metaanaliza, uwzględniająca wyniki 57 badań, w których oceniano pH w żołądku po zastosowaniu różnych IPP. Siłę działania poszczególnych leków szacowano, porównując ją z siłą działania omeprazolu, którą określono jako 1. Stwierdzono, że siła działania pantoprazolu wynosiła 0,23, lanzoprazolu 0,90, esomeprazolu 1,6, a rabeprazolu 1,82. Lekami, które zdecydowanie się wyróżniały, były więc esomeprazol i rabeprazol – mówił dr hab. Michał Lipiński [7].

W innym badaniu autorzy określali czas po zastosowaniu różnych IPP, po którym pH w górnym odcinku przewodu pokarmowego wyniesie powyżej 4.

– Wartość pH powyżej 4 stwarza warunki do gojenia się zmian zapalnych w przełyku będących konsekwencją nadmiernego wydzielania kwasu solnego, dlatego tak ważne jest jej uzyskanie. W badaniu okazało się, że największą siłą inhibicji wydzielania kwasu solnego miał esomeprazol – podkreślał prelegent.

Co z chorobą oporną na leczenie IPP?

U ok. 10–40 proc. pacjentów z GERD objawy utrzymują się pomimo stosowania IPP, co określa się jako chorobę refluksową przełyku oporną na leczenie IPP.

– Żeby stwierdzić chorobę oporną na terapię IPP, musimy się upewnić, że pacjent przyjmował lek przez 8 tygodni w sposób optymalny, tj. zgodnie z zalecaniami, zarówno jeśli chodzi o dawkowanie, jak i czas przyjmowania. Badania wskazują, że aż 54 proc. pacjentów stosujących IPP przyjmuje je w sposób niewłaściwy, a najczęstszym błędem jest zażywanie leków po posiłku, podczas gdy należy



Fot. Termedia

„dr hab. Michał Lipiński: Jeśli mamy pewność co do diagnozy GERD, należy rozpocząć terapię, stosując podwójną dawkę standardową IPP (2 razy dziennie po jednej dawce), i kontynuować ją przez 8–12 tygodni. Do IPP można dołączyć leki o innym mechanizmie działania

„Rosnąca zachorowalność na GERD ma związek z powszechnym występowaniem środowiskowych czynników ryzyka, do których należą: palenie tytoniu, spożywanie alkoholu, wysokokaloryczna dieta, brak aktywności fizycznej oraz wysoki wskaźnik masy ciała (body mass index – BMI)

przyjmować je co najmniej 30 min przed posiłkiem. Przyczyną nieskuteczności IPP u niektórych pacjentów może być też zjawisko szybkiego metabolizmu tych leków, uwarunkowane polimorfizmem genu CYP2C19. Zjawisko to jest dosyć częste, a wśród osób rasy kaukaskiej może dotyczyć nawet 60–70 proc. Rozwiązaniem jest sięgnięcie po leki, które działają na inne szlaki metaboliczne, np. jeśli wcześniej był stosowany pantoprazol, to trzeba go zmienić na esomeprazol lub rabeprazol. Zgodnie z wynikami pracy japońskich naukowców opublikowanej w listopadzie 2020 r. pacjentów, którzy słabiej odpowiadają na leczenie IPP, można wskazać już po 2 tygodniach terapii. Oznacza to, że w niektórych przypadkach z decyzją o zmianie leku nie trzeba czekać 4 czy 8 tygodni. Kolejną przyczyną utrzymywania się objawów pomimo stosowania IPP jest tzw. refluks niekwaśny, który występuje u ok. 25–30 proc. pacjentów. U tych chorych problemem jest nie tylko kwas solny, dlatego należy zastosować u nich leki działające ochronnie, np. alginiany, które tworzą ochronną warstwę żelu o odczynie prawie obojętnym, utrzymującą się na powierzchni treści żołądkowej i zapobiegającą jej zarzucaniu do przełyku – wyjaśniał dr hab. Michał Lipiński [10, 11]. ■

Piśmiennictwo

1. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZUD i wsp. Global prevalence and risk factors of gastro-esophageal reflux disease (GORD): systematic review and meta-analysis. Sci Rep 2020; 10: 5814.
2. Riley CA, Wu EL, Hsieh MC i wsp. Association of gastroesophageal reflux with malignancy of the upper aerodigestive tract in elderly patients. JAMA Otolaryngol Head Neck Surg 2018; 144: 140-148.
3. Jiang G, Cai Y, Yi X i wsp. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China. A retrospective study. J Med Virol 2020; 92: 2124-2129.
4. Lipiński M. Różne oblicza choroby refluksowej przełyku wymuszają indywidualne podejście do pacjenta. Czym dysponujemy? Lekarz POZ 2020; 6: 187-195.
5. Gąsiorowska A, Janiak M, Waśko-Czopnik D i wsp. Postępowanie u pacjentów z objawami choroby refluksowej przełyku – rekomendacje dla lekarzy rodzinnych. Lekarz POZ 2019; 5: 245-265.
6. Peng S, Xiao YL, Cui Y i wsp. High-dose esomeprazole is required for intraesophageal acid control in gastroesophageal reflux disease patients with hiatus hernia. J Gastroenterol Hepatol 2012; 27: 893-898.
7. Kirchheiner J, Glatt S, Fuhr U i wsp. Relative potency of proton-pump inhibitors – comparison of effect on intragastric pH. Eur J Clin Pharmacol 2009; 65: 19-31.
8. Miner PJ, Katz PO, Chen Y, Sostek M. Gastric acid control with esomeprazole, lansoprazole, omeprazole, pantoprazole, and rabeprazole: a five-way crossover study. Am J Gastroenterol 2003; 98: 2616-2620.
9. Dent J. Review article: pharmacology of esomeprazole and comparisons with omeprazole. Aliment Pharmacol Ther 2003; 17 (Suppl. 1): 5-9.
10. Lipiński M. Czy obecne podejście do terapii choroby refluksowej przełyku można zoptymalizować? Gastroenterologia Praktyczna 2020; 3.
11. Ogawa M, Arihiro S, Matsuhashi N i wsp. The early therapeutic response at 2 weeks is a crucial predictor of proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease. Esophagus 2020; <https://doi.org/10.1007/s10388-020-00792-z>



emanera®

20 mg, 40 mg
28, 56 kapsułek dojelitowych

esomeprazol

EMANERA® 40 mg - najważniejszy pierwszy krok ⁽¹⁾



SZYBKOŚĆ I DŁUGOŚĆ DZIAŁANIA ^(2,3,4,5)

PRZYJAZNA DLA PACJENTA FORMUŁA KAPSUŁEK ⁽⁶⁾



PRZEWIDYWALNY EFEKT ^(2,7,8)

Literatura: 1. Wocial T. Czy jest nam potrzebny esomeprazol?, Gastroenterologia Kliniczna 2010, tom 2, nr 2, 56–63. 2. Kahrilas P.J. et al. Aliment. Pharmacol. Ther. 2000; 14: 249–58. 3. Richter J. E. et al. Am. J. Gastroenterol. 2001; 95: 656–65. 4. Labenz J. et al.: Aliment. Pharm. Ther. 2005; 21: 739–46. 5. Castell D. O. et al. Am. J. Gastroenterol. 2002; 97(3): 575–83. 6. European Patent Office (EPO), Munich. [cited 2016 Jan 01]. Available from [http://www.epo.org]. 7. Yeomans N. Am. J. Gastroenterol. 2008; 103(10). 8. Fraup C, Kleiman L, Sloan S et al. Arch Intern Med 2001; 161(1): 45–52



Jakość buduje
zaufanie

SKRÓCONA CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO EMANERA®		
1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO Emanera, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde Emanera, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I IŁOŚCIOWY Emanera, 20 mg, kapsułki dojelitowe, twarde Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 20 mgomezoprazolu (<i>Esomeprazol</i>), w postaci dwuwodnej soli magnezowej. Emanera, 40 mg, kapsułki dojelitowe, twarde Każda kapsułka dojelitowa, twarda zawiera 40 mgomezoprazolu (<i>Esomeprazol</i>), w postaci dwuwodnej soli magnezowej. Substancja pomocnicza o znanych działaniu		
	20 mg, kapsułki dojelitowe twarde	40 mg, kapsułki dojelitowe twarde
sacharozą	28,464-32,556 mg	56,928 -65,111 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1. 3. **POSTAĆ FARMACEUTYCZNA** Kapsułka dojelitowa, twarda 20 mg; kapsułka w kolorze jasnoróżowym. Kapsułka zawiera peletki koloru białego do prawie białego. 40 mg; kapsułka w kolorze różowym. Kapsułka zawiera peletki koloru białego do prawie białego. 4. **SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE 4.1 Wskazania do stosowania Produktu leczniczy Emanera wskazany jest do stosowania u dorosłych: Choroba refluksowa przełyku (ang. Gastroesophageal Reflux Disease, GERD)** –Leczenie nadżerek w przebiegu refluksowego przełyku; –Długotrwałe leczenie pacjentów z zaleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom; –Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD). **Eradykacja Helicobacter pylori w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym** –Leczenie wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem *Helicobacter pylori*; –Zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori*. **Leczenie pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi (NLPZ)** –Leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ; –Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka. **Przedłużone leczenie po podaniu dożylnym ezomeprazolu rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych Leczenie zespołu Zollingera-Elisona** Produkt leczniczy Emanera wskazany jest do stosowania u młodzieży w wieku 12 lat i starszej. **Choroba refluksowa przełyku (GERD)** –Leczenie erozyjnego, refluksowego zapalenia przełyku; –Długotrwałe leczenie pacjentów z zaleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom; –Objawowe leczenie choroby refluksowej przełyku (GERD) **W skojarzeniu z antybiotykami leczenie choroby wrzodowej dwunastnicy wywołanej przez Helicobacter pylori 4.2 Dawkowanie i sposób podawania Dawkowanie** Dorosli **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 utrzymują się objawy, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie. –Długotrwałe leczenie pacjentów z zaleczanym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom: 20 mg raz na dobę. –Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD): U pacjentów, u których wykluczone zapalenie błony śluzowej przełyku stosuje się 20 mg raz na dobę. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach, pacjent powinien być poddany dalszemu badaniu. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg raz na dobę. Dawka 20 mg raz na dobę może być stosowana doraźnie, w razie potrzeby. U pacjentów leczonych NLPZ, u których występuje ryzyko wrzodów żołądka i dwunastnicy, nie zaleca się podawania doraźnego w przypadku nawrotu dolegliwości. **Eradykacja Helicobacter pylori w połączeniu z odpowiednim leczeniem przeciwbakteryjnym** –Leczenie wrzodów dwunastnicy współistniejących z zakażeniem *Helicobacter pylori*; –Zapobieganie nawrotom wrzodu trawiennego, u pacjentów z chorobą wrzodową wywołaną zakażeniem *Helicobacter pylori*: Emanera, 20 mg, amoksycylina 1 g, klarytromyna 500 mg. Wymienione leki należy przyjmować dwa razy na dobę przez 7 dni. **U pacjentów, u których konieczne jest stosowanie długotrwałego leczenia NLPZ** –Leczenie wrzodów żołądka związanych z leczeniem NLPZ: Zaczynają stosowana dawka to 20 mg raz na dobę przez 4 do 8 tygodni. –Zapobieganie wrzodom żołądka i dwunastnicy, związanym z leczeniem NLPZ, u pacjentów z grupy ryzyka: 20 mg raz na dobę. **Przedłużone leczenie po podaniu dożylnym ezomeprazolu rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych:** 40 mg raz na dobę przez 4 tygodnie po podaniu dożylnym ezomeprazolu rozpoczynającym leczenie zapobiegające ponownemu krwawieniu z wrzodów trawiennych. **W leczeniu zespołu Zollingera-Elisona:** Zalecana dawka początkowa to 40 mg produktu Emanera dwa razy na dobę. Następnie dawka powinna być ustalona indywidualnie, a leczenie kontynuowane tak długo jak istnieją wskazania kliniczne. Z dostępnych badań klinicznych wynika, że u większości pacjentów, dawki od 80 mg do 160 mg ezomeprazolu na dobę są wystarczające do kontrolowania objawów. Dawki większe niż 80 mg na dobę należy podawać w dawkach podzielonych dwa razy na dobę. *Specjalne grupy pacjentów* *Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek* U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek nie ma konieczności stosowania dawki. Ze względu na niewystarczające dane dotyczące stosowania ezomeprazolu u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek, podczas stosowania produktu Emanera należy zachować ostrożność (patrz punkt 5.2). *Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby* U pacjentów z łagodnymi do umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby nie ma konieczności stosowania dawki. U pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby nie należy przekraczać maksymalnej dawki 20 mg (patrz punkt 5.2). *Pacjenci w podeszłym wieku* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku. **Dzieci i młodzież** **Młodzież w wieku 12 lat i starsza: 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 utrzymują się objawy, leczenie należy kontynuować przez kolejne 4 tygodnie. –Długotrwałe leczenie pacjentów z zaleczonym zapaleniem przełyku w celu zapobiegania nawrotom: 20 mg raz na dobę. –Leczenie objawowe choroby refluksowej przełyku (GERD): 20 mg raz na dobę u pacjentów, u których wykluczone zapalenie błony śluzowej przełyku. Jeśli objawy nie ustępują po 4 tygodniach, pacjent powinien być poddany dalszemu badaniu. Po ustąpieniu objawów, w celu kontrolowania przebiegu choroby, można stosować dawkę 20 mg raz na dobę. **Leczenie owrożdżenia dwunastnicy spowodowanego przez Helicobacter pylori** Przed wybraniem odpowiedniej terapii skojarzonej należy kierować się lokalnymi wytyczni mi dotyczącymi oporności bakterii, czasu trwania leczenia (najczęściej 7 dni, ale czasem do 14 dni) i zastosowania odpowiedniego leku przeciwbakteryjnego. Leczenie powinno odbywać się pod kontrolą lekarza. Zalecane dawkowanie:

Masa ciała	Dawkowanie
30–40 kg	Leczenie skojarzone z dwoma antybiotykami: Emanera, 20 mg, amoksylicyna 750 mg i klarytromyna 7,5 mg/kg mc. podawane razem dwa razy na dobę przez 1 tydzień
>40 kg	Leczenie skojarzone z dwoma antybiotykami: Emanera, 20 mg, amoksylicyna 1 g i klarytromyna 500 mg podawane razem dwa razy na dobę przez 1 tydzień

Dzieci w wieku poniżej 12 lat Produktu Emanera nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat, ponieważ brak danych dotyczących stosowania ezomeprazolu w tej grupie pacjentów. **Sposób podawania** Kapsułki należy połykać w całości popijając wodą. Kapsulek nie należy żuć ani kruszyć. W przypadku trudności z połknięciem, kapsułkę można otworzyć i wymieszać peletki w połowie szklanki wody niegazowanej. Nie należy stosować żadnego innego płynu, ponieważ otoczka, która zabezpiecza przed działaniem soku żołądkowego może zostać uszkodzona. Tak przygotowaną mieszankę z peletkami należy wypić natychmiast lub w ciągu 30 minut od przygotowania. Następnie ponownie napełnić szklankę wodą do pobowy i wypić. Peletek nie należy żuć ani kruszyć. Jeśli pacjent nie może samodzielnie połykać, kapsułkę można otworzyć i wymieszać peletki z wodą niegazowaną, a następnie podać przez sondę do żołądka (≥16 rozmiaru w skali French) (patrz punkt 6.6). Nie należy spożywać kapsułki ze środkiem pochłaniającym wilgoć znajdującą się w pojemniku. **4.3 Przeciwwskazania** Nadwrażliwość na substancję czynną, pochodne benzimidazolu lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1. Ezomeprazolu nie należy podawać jednocześnie z neflamewem (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 niepołączonych objawów (takich jak znaczna, niezamierzona utrata masy ciała, nagłe zmiany wymioty, zaburzenia połykania, wymioty z domieszką krwi, smoliste stolce), należy wykluczyć nowotworową charakter choroby, gdyż leczenie produktem Emanera może zagościć objawy choroby nowotworowej i opóźnić jej rozpoznanie. **Długotrwałe stosowanie** Pacjenci przyjmujący produkt Emanera długotrwałe (niezależnie leżeni dłużej niż rok), powinni pozostawać pod regularną kontrolą lekarską. **Doraźne stosowanie** Pacjenci przyjmujący produkt Emanera doraźnie powinni być poinformowani o konieczności zgłoszenia się do lekarza, jeśli charakter dolegliwości ulegnie zmianie. **Eradykacja Helicobacter pylori** Przepsując ezomeprazol w celu wyeliminowania zakażenia bakterią *Helicobacter pylori*, należy wziąć pod uwagę możliwe interakcje wszystkich trzech stosowanych leków. Klarytromyna jest silnym inhibitorem CYP3A4, dlatego należy wziąć pod uwagę możliwe przeciwwskazania i interakcje klarytromyiny, w razie, gdy potrójna terapia stosowana jest u pacjentów przyjmujących jednocześnie inne leki metabolizowane przez CYP3A4, jak np. cyzapryd. **Zakazania przewodu pokarmowego** Stosowanie leków z grupy inhibitorów pompy protonowej może powodować nieznaczne zwiększone ryzyko zakażeń pokarmowych, takimi bakteriami jak *Salmonella* i *Campylobacter* (patrz punkt 5.1) **Wchłanianie witaminy B** Ezomeprazol, tak jak wszystkie leki zmniejszające 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 witaminy B₁₂, podczas długotrwałego leczenia. **Hipomagnezemia** U pacjentów leczonych inhibitorami pompy protonowej (ang. proton pump inhibitors, PPI), jak ezomeprazol przez co najmniej trzy miesiące oraz u większości pacjentów przyjmujących PPI przez rok, odnotowano przypadki występowania ciężkiej hipomagnezмии. Mogą występować objawy hipomagnezмии, takie jak zmęczenie, ciężcyka, mączenie, zawroty głowy oraz arytmie komorowe, jednakże mogą one rozpocząć się niepostrzeżenie i pozostać niezauważone. U pacjentów najbardziej dotkniętych chorobą, hipomagnezμία zmniejszała się po uzupełnieniu niedoboru magnezu i odstawieniu inhibitorów pompy protonowej. U pacjentów, u których przypuszcza się, że leczenie będzie długotrwałe lub przyjmujących inhibitorы pompy protonowej łącznie z digoksyną lub innymi lekami mogącymi wywołać hipomagnezmię (np. diuretyki), należy rozważyć pomiar stężenia magnezu we krwi przed rozpoczęciem leczenia inhibitorami pompy protonowej oraz okresowe pomiary w trakcie leczenia. **Byzko złamań** Inhibitory pompy protonowej, szczególnie stosowane w dużych dawkach oraz u długotrwałej terapii (powyżej 1 roku), mogą nieznacznie zwiększyć 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. **Podostata postać skórna toczenia rumieniowego (SCLÉ)** Stosowanie inhibitorów pompy protonowej jest związane ze sporadycznym występowaniem SCLÉ. Jeśli pojawią się zmiany skórne, zwłaszcza w miejscach narażonych na działanie promieni słonecznych, i jednocześnie ból stawów, pacjent powinien niezwłocznie poszukać pomocy medycznej, a lekarz powinien rozważyć możliwość przerwania stosowania produktu leczniczego Emanera. Wystąpienie SCLÉ w wyniku wcześniejszego leczenia inhibitorem pompy protonowej może zwiększyć ryzyko SCLÉ w wyniku leczenia innymi inhibitorami pompy protonowej. **Jednoczesne stosowanie z innymi lekami** Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z atazanawirem nie jest zalecane (patrz punkt 4.5). Jeśli konieczne jest jednocześnie stosowanie atazanawiru z inhibitorem pompy protonowej, zaleca się ścisłą kontrolę kliniczną z jednocześnie 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 rozpoczęcia lub korekcja leczenia ezomeprazolem należy rozważyć możliwość wystąpienia interakcji z lekami metabolizowanymi przez CYP2C19. Obserwowano interakcje między kłopotogrem i omeprazolem (patrz punkt 4.5). Znaczenie kliniczne tej interakcji nie jest pewne. Jako środek ostrożności, jednocześnie stosowanie ezomeprazolu i kłopotogru powinno być odradzone. W przypadku przepiszywania ezomeprazolu do doraźnego stosowania, należy zwrócić uwagę na zmianę stężenia ezomeprazolu w osoczu i związane, z tym możliwe interakcje z innymi lekami (patrz punkt 4.5). **Wpływ na wyniki badań laboratoryjnych** Zwiększenie stężenia chromograniny A (CgA) może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. Aby tego uniknąć, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Emanera na co najmniej 5 dni przed pomiarem stężenia CgA (patrz punkt 5.1). Jeżeli po pomiarze występują wartości stężenia CgA i gastryny nadmiار wykraczają poza zakres referencyjny, pomiary należy powtórzyć po 14 dniach od zaprzestania leczenia inhibitorami pompy protonowej. Sacharozą Produkt leczniczy Emanera zawiera sacharozę. Nie należy go stosować u pacjentów z rzadkimi, dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietoleracją fruktozy, zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy lub niedoborem sacharazy-izomaltazy. Sód Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na kapsułkę, to znaczy produkt uznaje się za „wolny od sodu”. **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji Wpływ ezomeprazolu na właściwości farmakokinetyczne innych leków** *Inhibitory proteazy* Stwierdzono, że omeprazol wchodzi w interakcje z niektórymi inhibitorami proteaz. Znaczenie kliniczne oraz mechanizm tych interakcji pozostają częściowo nieznane. 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 neflamewiny, stwierdzono zmniejszenie ich stężenia w osoczu podczas jednoczesnego podawania z omeprazolem, dlatego też ich jednocześnie stosowanie nie jest zalecane. U zdrowych ochotników, jednocześnie podawanie omeprazolu (w dawce 40 mg raz na dobę) oraz atazanawiru (w dawce 300 mg) i rytonawiru (w dawce 100 mg) powodowało znaczne 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, jednocześnie podawanie omeprazolu (20 mg raz 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) podawanego raz na dobę bez omeprazolu (w dawce 20 mg na dobę). Jednoczesne podawanie omeprazolu (40 mg raz na dobę) zmniejszało średnią ekspozycję na neflamevir, C_{max} i C_{min} o 36-39% oraz AUC, C_{min} i t_{1/2} dla farmakokinetycznego aktywnego metabolitu M8 o 75-92%. Ze względu na podobne działanie farmakodynamiczne i właściwości farmakokinetyczne omeprazolu oraz ezomeprazolu, jednocześnie podawanie ezomeprazolu i atazanawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.3), natomiast jednocześnie stosowanie ezomeprazolu z neflamewem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.4). 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 raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na darunawir (z jednocześnie stosowanym rytonawirem) oraz amienawir (z jednocześnie stosowanym rytonawirem). Stosowanie omeprazolu w dawce 20 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na amienawir (przy jednocześnie stosowaniu z lub bez stosowania rytonawiru). Stosowanie omeprazolu w dawce 40 mg raz na dobę nie miało wpływu na ekspozycję na lopinawir (z jednocześnie stosowanym rytonawirem). *Metotreksat* U niektórych pacjentów podczas jednoczesnego podawania z PPIs, obserwowano zwiększenie stężenia metotreksatu. Przy dużych dawkach metotreksatu należy rozważyć okresowe odstawienie ezomeprazolu. *Takrolimus* Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu z takrolimusem może zwiększyć stężenie takrolimusu w surowicy. Należy prowadzić uważną kontrolę stężenia takrolimusu oraz czynności nerek (klienś kreatyniny). W razie konieczności należy zmodyfikować dawkę takrolimusu. *Leki, których wchłanianie zależy od pH* Zmniejszona kwasność soku żołądkowego podczas leczenia ezomeprazolem i innymi PPIs może zmniejszać lub zwiększać wchłanianie leków, których wchłanianie zależy od pH soku żołądkowego. Podobnie jak podczas stosowania innych leków zmniejszających wydzielanie kwasu solnego, wchłanianie i przewodu pokarmowego takich leków jak ketokonazol, itraconazol i erytymib może się zmniejszać, a wchłanianie digoksyny może ulec zwiększeniu. Jednoczesne stosowanie omeprazolu (20 mg na dobę) i digoksyny u zdrowych ochotników zwiększało biodostępność digoksyny o 10% (do 30% u dwóch z dziesięciu pacjentów). Rzadko zgłaszano toksyczne działanie digoksyny. Jednakże należy zachować ostrożność stosując omeprazol w dużych dawkach u pacjentów w podeszłym wieku. W takich przypadkach należy uważnie kontrolować terapeutyczne działanie digoksyny. *Leki metabolizowane przez izoenzym CYP2C19* Ezomeprazol hamuje aktywność głównego izoenzymu odpowiedzialnego za jego metabolizm – CYP2C19. Podawanie ezomeprazolu równocześnie z lekami metabolizowanymi przez ten izoenzym, takimi jak: diazepam, citalopram, imipramina, kłomipramina, fenytoina itp., może powodować zwiększenie ich stężenia w osoczu. Konieczne może być w związku z tym zmniejszenie dawek tych leków. Należy to wziąć pod uwagę szczególnie w przypadku pacjentów stosujących ezomeprazol doraźnie. *Diazepam* Jednoczesne podanie ezomeprazolu w dawce 30 mg powoduje zmniejszenie o 45% klirensu diazepamu – substratu dla izoenzymu CYP2C19. *Fenytoina* U pacjentów z padaczką leczonych fenytoiną, jednocześnie podanie ezomeprazolu w dawce 40 mg powoduje zwiększenie stężenia fenytoiny w osoczu o 13%. W związku z tym, zaleca się oznaczenie stężenia fenytoiny w osoczu, w momencie rozpoczęcia, jak i po zakończeniu leczenia ezomeprazolem. *Worykonazol* Omeprazol stosowany w dawce 40 mg raz na dobę zwiększał stężenie worykonazolu (substratu dla CYP2C19) C_{max} i AUC, odpowiednio o 15% i 41%. *Głystozal* Zarówno omeprazol jak i ezomeprazol hamują aktywność CYP2C19. Podawanie omeprazolu w dawkach 40 mg zdrowym ochotnikom w badaniu krzyżowym powodowało zwiększenie C_{max} i AUC dla cytalostaju odpowiednio o 18% i 26% i jednego z jego czynnych metabolitów odpowiednio o 29% i 69%. *Gazyprad* Podanie zdrowym ochotnikom ezomeprazolu w dawce 40 mg jednocześnie z gazypradem powodowało zwiększenie powierzchni pola pod krzywą zależności stężenia ezomeprazolu w osoczu od czasu (ang. AUC – area under curve) o 32% i wydłużenie okresu półtrwania ezomeprazolu (t_{1/2}) o 31%. Nie obserwowano istotnego zwiększenia maksymalnego stężenia gazypradu w osoczu. Stosowanie samego gazypradu powoduje niewielkie wydłużenie odstępu QT. Jednoczesne stosowanie ezomeprazolu i gazypradu nie powoduje dalszego wydłużenia odstępu QT (patrz także punkt 4.4). *Warfaryna* W badaniach klinicznych podczas jednoczesnego stosowania ezomeprazolu w dawce 40 mg na dobę u pacjentów leczonych warfaryną, wartości czasu krzepnięcia były w zakresie wartości dopuszczalnych. Jednak podczas stosowania klinicznego ezomeprazolu, zaobserwowano pojedyncze przypadki istotnego klinicznie zwiększenia wartości współczynnika INR (Międzynarodowy Współczynnik Normalizowany). W związku z tym, należy ścisło kontrolowanie współczynnika INR w trakcie rozpoczęcia i korekcja podawania ezomeprazolu pacjentom leczonym warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny. *Kłopotogrel* Wyniki badań prowadzonych u zdrowych ochotników wskazują na farmakokinetyczno- farmakodynamiczne (PK/PD) interakcje pomiędzy kłopotogrem (300 mg – dawka nasycająca/ 75 mg dobowe – dawka podtrzymująca) a ezomeprazolem (40 mg/dobę, doustnie), co skutkuje obniżeniem ekspozycji na aktywny metabolit kłopotogru o średnio 40% oraz obniżeniem maksymalnego zhamowania (indukowanej AUC) agregacji płytek o 14%. W badaniu, w którym porównywano wpływ na parametry PK/PD terapii skojarzonej: kłopotogrel z ezomeprazolem 20 mg oraz kwasem acetylosalicylowym (ASA) 81 mg, z zastosowaniem kłopotogrelu w monoterapii, wykazano obniżenie ekspozycji na aktywny metabolit kłopotogrelu o blisko 40% w grupie zdrowych ochotników, u których stosowano leczenie skojarzone. Jednakże, nie zaobserwowano różnic w maksymalnym zhamowaniu (indukowanej AUC) agregacji płytek pomiędzy grupą wolontariuszy przyjmujących kłopotogrel w monoterapii oraz grupą osób przyjmujących terapię skojarzoną (kłopotogrel + ezomeprazol +ASA). Nie jest możliwe wyciągnięcie spójnych wniosków z obserwacji danych oraz klinicznych badań, na temat wpływu interakcji farmakokinetyczno-farmakodynamicznych (PK/PD) ezomeprazolu na występowanie poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych. W celu zachowania ostrożności jednocześnie podanie kłopotogrelu oraz ezomeprazolu powinno zostać zaniedbane. **Badane leki, z którymi interakcje lekowe nie mają znaczenia klinicznego** *Amoksylicyna i chinydyna* Ezomeprazol nie wykazuje istotnego klinicznie wpływu na farmakokinetykę amoksylicyny lub chinydyny. *Naprosken* W krótkotrwałych badaniach klinicznych, z jednocześnie zastosowaniem ezomeprazolu i naproskenu lub rofeksoxybu, nie stwierdzono istotnych klinicznie interakcji farmakokinetycznych **Wpływ innych leków na właściwości farmakokinetyczne ezomeprazolu** *Leki hamujące aktywność CYP2C19 i (lub) CYP3A4* Ezomeprazol jest metabolizowany przez izoenzymy CYP2C19 i CYP3A4. Jednoczesne podawanie ezomeprazolu z lekiem hamującym CYP3A4 (klarytromyiny w dawce 500 mg dwa razy na dobę), powodowało dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol (AUC). Jednoczesne podawanie ezomeprazolu w skojarzeniu z lekami hamującymi enzymy CYP2C19 i CYP3A4, może powodować ponad dwukrotne zwiększenie ekspozycji na ezomeprazol. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, worykonazol, zwiększał AUC omeprazolu o 280%. Nie ma konieczności rutynowego dostosowania dawki ezomeprazolu w żadnym z tych przypadków. Jednakże, dostosowanie dawki należy rozważyć u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby oraz gdy wskazane jest długotrwałe leczenie. *Leki indukujące CYP2C19, CYP3A4* Stosowanie leków indukujących CYP2C19, CYP3A4 lub oba wymienione cytochromy (takich jak tyflaminyca i ziele dziurawca) może prowadzić do zmniejszenia stężenia ezomeprazolu w osoczu poprzez zwiększenie jego metabolizmu. **Dzieci i młodzież** Badania interakcji leków między przeprowadzono tylko u dorosłych. **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację** *Ciąża* Dane kliniczne dotyczące zastosowania ezomeprazolu u kobiet w okresie ciąży są ograniczone. Dane dotyczące zastosowania mieszaniny racemicznej omeprazolu u kobiet w 4.6 grupy kobiet w okresie ciąży, uzyskane z badań epidemiologicznych, świadczą o tym, że nie wykazuje on szkodliwego wpływu na rozwój płodu, ani nie uszkadza płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu ezomeprazolu na rozwój zarodka lub płodu. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego lub pośredniego szkodliwego wpływu mieszaniny racemicznej na przebieg ciąży, przebieg porodu lub rozwój poronionego. Należy zachować ostrożność w razie przepisywania produktu kobietom w ciąży. Umiarkowana liczba przeprowadzanych badań dotyczących kobiet w ciąży (300-1000 uczestniczek) nie wykazuje szkodliwego wpływu na rozwój ani toksycznego działania ezomeprazolu na płód lub noworodka. Badania na zwierzętach nie wykazują bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego działania ezomeprazolu na płodność (patrz punkt 5.3). *Karmienie piersią* Nie wiadomo czy ezomeprazol jest wydzielany do mleka kobiet karmiących piersią. Brak wystarczających danych dotyczących wpływu ezomeprazolu na noworodki/niemowlęta. Nie należy stosować ezomeprazolu podczas karmienia piersią. **Wpływ na płodność** Badania na zwierzętach z zastosowaniem mieszaniny racemicznej omeprazolu podawanej doustnie nie wykazują wpływu na płodność. **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwania maszyn** Ezomeprazol wykazuje niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów lub obsługiwania maszyn. Zgłaszano występowanie takich działań niepożądanych jak zawroty głowy (niezbyt często i niewyraźne widzenie (patrz punkt 4.8). Jeśli wystąpią u pacjenta, nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn. **4.8 Działania niepożądane** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa** W trakcie badań klinicznych oraz po wprowadzeniu do obrotu najczęściej zgłaszane działania niepożądane były: ból głowy, ból brzucha, biegunka i nudności. Dodatkowo profil bezpieczeństwa jest podobny dla różnych postaci farmaceutycznych, wskazań, grup wiekowych i populacji pacjentów. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od dawki. **Tabulacyjny zestawienie działań niepożądanych** W trakcie badań klinicznych ezomeprazolu oraz wprowadzeniu do obrotu zgłaszano następujące działania niepożądane. Żadne z działań niepożądanych nie wykazywało zależności od dawki. Wymienione działania niepożądane zostały podzielone w zależności od częstości występowania: –Bardzo często (≥1/10) – 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) – Nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Rzadko	Leukopenia, trombocytopenia
	Bardzo rzadko	Agranulocytozą, pancytopenia
Zaburzenia układu immunologicznego	Rzadko	Reakcje nadwrażliwości, np. gorączka, obrzęk naczynioruchowy i reakcja anafilaktyczna/wstrząs
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Niezbyt często	Obniżce obwodowe
	Rzadko	Hiponatremia
	Nieznana	Hipomagnezemia (patrz punkt 4.4); ciężka hipomagnezemia może być związana z hipokalcemią; hipomagnezemia może być również związana z hipokalcemią

Zaburzenia psychiczne	Niezbyt często	Besoseność
	Rzadko	Pobudzenie, splątanie, depresja
	Bardzo rzadko	Agresja, omamy
Zaburzenia układu nerwowego	Często	Ból głowy
	Niezbyt często	Zawroty głowy, parestezie, senność
	Rzadko	Zaburzenia smaku
Zaburzenia oka	Rzadko	Niewyraźne widzenie
Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Zaburzenia układu oddechowego, kłaki piersiowej i śródpięcia	Rzadko	Skurcz oskrzeli
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Bóle brzucha, zaparcie, biegunka, wzdęcia, nudności/wymioty, polipy dna żołądka (łagodne)
	Niezbyt często	Suchość w jamie ustnej
	Rzadko	Zapalenie jamy ustnej, kandydoza przewodu pokarmowego
	Nieznana	Mikroskopowe zapalenie okrężnicy
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, toksyczne martwicze oddzielenie się naskórki (ang. TEN)
	Nieznana	Podostra postać skórna tocznia rumieniowatego (patrz punkt 4.4)
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe, tkanki łącznej i kości	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	Śródmiążżzowe zapalenie nerek; u niektórych pacjentów śródmiążżzowemu zapaleniu nerek towarzyszyła niewydolność nerek
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	Bardzo rzadko	Ginekomatia
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 Biobójczyh: AL Jerozolimskie 18/C, 02-222 Warszawa Tel.: + 48 22 49 21 301 Faks : + 48 22 49 21 309 e-mail: ndi@urpl.gov.pl Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **4.9 Przedawkowanie** Dane dotyczące zamierzonego przedawkowania są ograniczone. Po dawce 280 mg obserwowano objawy żołądkowo-jelitowe i osłabienie. Pojedyncze dawki 80 mg ezomeprazolu nie powodowały żadnych niepołączonych objawów. Nie jest znane specyficzne antidotum dla esomprazolu. Ezomeprazol bardzo silnie wiąże się z białkami osocza i dlatego nie jest łatwo eliminowany z organizmu podczas dializy. Tak jak w każdym przypadku przedawkowania, konieczne jest zastosowanie leczenia objawowego i podtrzymującego. **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE 5.1 Właściwości farmakodynamiczne** Grupa farmakoterapeutyczna leki stosowane w zaburzeniach w wydzielaniu kwasu solnego, inhibitory pompy protonowej, kod ATC: A02BC05. Ezomeprazol jest 5-izomerem omeprazolu. Zmniejsza wydzielanie kwasu w żołądku poprzez specyficzný ukięrkowany mechanizm działania. Ezomeprazol jest specyficznym inhibitorem pompy protonowej w komórkach okładzinowych. Właściwości farmakodynamiczne obydwu izomerów (R i S) omeprazolu są podobne. **Mechanizm działania** Ezomeprazol jest słabą zasadą, która osiąga duże stężenie w silnie kwasnym środowisku kanałków wydzielniczych w komórkach okładzinowych żołądka. Jest tam przekształcany do czynnej postaci, która hamuje aktywność enzymu pompy protonowej – H⁺, K⁺-ATP-azy. W ten sposób hamowane jest podstawowe i stymulowane wydzielanie kwasu w żołądku. **Działanie farmakodynamiczne** Po doustnym podaniu ezomeprazolu w dawce 20 mg lub 40 mg, działanie występuje w ciągu jednej godziny. Ezomeprazol podawany w dawce 20 mg raz na dobę przez 5 dni, zmniejsza maksymalnie 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 dostawie w dawce 20 mg lub 40 mg, wartość pH w żołądku utrzymywała się powyżej 4, odpowiednio przez 13 i 17 godzin w ciągu doby. Odsetek pacjentów, u których wartość pH soku żołądkowego była większa od 4 przez co najmniej 8, 12 lub 16 godzin, wynosił odpowiednio: pacjenci leżeni ezomeprazolem w dawce 20 mg na dobę - 76%, 54% i 24%; pacjenci leżeni ezomeprazolem w dawce 40 mg na dobę - 97%, 92% i 56%. Posługując się AUC jako zastępczym parametrem dla stężenia w osoczu, wykazano związek między hamowaniem wydzielania kwasu, a ekspozycją na ezomeprazol. Zagojenie zmian związanych z refluksowym zapaleniem przełyku uzyskuje się u około 78% pacjentów leczonych przez 4 tygodnie ezomeprazolem w dawce 40 mg na dobę i u 93% pacjentów po lezeniu taką samą dawką przez 8 tygodni. Podawanie ezomeprazolu w dawce 20 mg dwa razy na dobę jednocześnie z odpowiednimi antybiotykami przez tydzień, prowadzi do wyleczenia zakażenia *Helicobacter pylori* u około 90% pacjentów. W niepowikłanej chorobie wrzodowej dwunastnicy, po tygodniowym leczeniu w celu wyeliminowania zakażenia *Helicobacter pylori*, nie ma konieczności stosowania leków zmniejszających wydzielanie kwasu, w celu uzyskania zagojenia wrzodu oraz ustąpienia objawów. W randomizowanym badaniu klinicznym kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą, pacjenci z endoskopowo potwierdzonym krwawieniem wrzodowym sklasyfikowanym jako stopień Ia (9%), Ib (43%), IIa (38%) lub IIb (10%) w skali Forresta zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej ezomeprazol w postaci roztworu do wleków (n = 375) lub do grupy otrzymującej placebo (n = 389). Po hemostazie endoskopowej pacjenci otrzymywali albo 80 mg ezomeprazolu we wlewie doustnym przez 30 minut, po czym następował ciągły wlew w tempie 8 ml na godzinę, albo placebo przez 72 godziny. Po wstępnym okresie 72 godzin wyszysy pacjenci otrzymywali w układzie otwartym doustnie 40 mg ezomeprazolu przez 27 dni w celu zobojętniania kwasów. W ciągu 3 dni ponowne krwawienie wystąpiło u 5,9% pacjentów z grupy leżonej ezomeprazolem w porównaniu do 10,3% pacjentów w grupie placebo. W ciągu 30 dni po terapii występowanie ponownego krwawienia w grupie leżonej ezomeprazolem wynosiło 7,7% w porównaniu do 13,6% w grupie placebo. Podczas leczenia przeciwwydzielnicznymi produktami leczniczymi stężenie gastryny w surowicy ulega zwiększeniu w odpowiedzi na zmniejszenie wydzielania kwasu solnego. Stężenie CgA również zwiększa się z powodu zmniejszenia kwasności wewnątrzżołądkowej. Zwiększenie stężenia CgA może zakłócać badania wykrywające obecność guzów neuroendokrynnych. 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 umiłowienie powrotu stężenia CgA, mylnie zwiększonego