

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esomeprazol Actavis 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 40 mg esomeprazola (v obliki 43,5 mg magnezijevega esomeprazolata dihidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena tableta vsebuje največ 11,3 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

Rožnate, ovalne, bikonveksne filmsko obložene tablete velikosti 8,2 x 17 mm.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esomeprazol Actavis 40 mg tablete so indicirane pri odraslih za:

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa.

Nadaljevanje zdravljenja po uvodnem intravenskem preprečevanju ponovne krvavitve iz peptičnih razjed.

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma.

Esomeprazol Actavis 40 mg tablete so indicirane pri mladostnikih, starejših od 12 let za:

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)

- Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa

40 mg esomeprazola enkrat na dan 4 tedne.

Pri bolnikih, ki se jim ezofagitis ni pozdravil ali imajo simptome še naprej, je priporočljivo zdravljenje nadaljevati dodatne 4 tedne.

Nadaljevanje zdravljenja po uvodnem intravenskem preprečevanju ponovne krvavitve iz peptičnih razjed

40 mg esomeprazola enkrat na dan 4 tedne po uvodnem intravenskem preprečevanju ponovne krvavitve iz peptičnih razjed.

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma

Priporočeni začetni odmerek je 40 mg esomeprazola dvakrat na dan. Odmerjanje je nato treba prilagoditi posamezniku, zdravljenje pa nadaljevati, dokler obstajajo klinične indikacije. Glede na dostopne klinične podatke je stanje pri večini bolnikov mogoče urediti z odmerki od 80 do 160 mg esomeprazola na dan. Odmerke nad 80 mg na dan je treba razdeliti in jih dati dvakrat na dan.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvarjenim delovanjem ledvic

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Izkušenj pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic je malo, zato je treba takšne bolnike zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvarjenim delovanjem jeter

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se ne sme preseči največjega odmerka 20 mg esomeprazola (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Starejšim osebam odmerka ni treba prilagoditi.

Mladostniki, starejši od 12 let

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)

- Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa

40 mg esomeprazola enkrat na dan 4 tedne.

Pri bolnikih, ki se jim ezofagitis ni pozdravil ali imajo simptome še naprej, je priporočljivo zdravljenje nadaljevati dodatne 4 tedne.

Otroci, mlajši od 12 let

Zdravilo Esomeprazol Actavis se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let, ker zanje ni podatkov.

Način uporabe

Tablete je treba pogoltniti cele in s tekočino. Tablet se ne sme žvečiti ali zdrobiti.

Bolniki, ki imajo težave s požiranjem, lahko tablete raztopijo v pol kozarca negazirane pitne vode. Drugih tekočin se ne sme uporabljati, ker se lahko gastrorezistentna obloga raztopi. Mešati je treba, dokler se tablete ne razpustijo, tekočino s peletami pa je treba popiti takoj ali v 30 minutah. Splaknite kozarec s pol kozarca vode in to vodo popijte. Pelet se ne sme zgristi ali zdrobiti.

Za bolnike, ki ne morejo požirati, je tablete mogoče raztopiti v negazirani vodi in jih dati po želodčni sondi. Pomembno je, da je ustreznost izbrane brizge in sonde skrbno preverjena. Za navodila o pripravi in uporabi glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Esomeprazola se ne sme uporabljati sočasno z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru kakršnih koli zaskrbljujočih simptomov (npr. močnega nenamernega hujšanja, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na razjedo na želodcu ali potrjeni razjedi na želodcu je treba izključiti maligno bolezen. Zdravljenje z esomeprazolom namreč lahko pri maligni bolezni ublaži simptome in zapolni postavitev diagnoze.

Dolgotrajna uporaba

Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju (še posebno tistih, ki se zdravijo več kot 1 leto), so potrebne redne kontrole.

Zdravljenje po potrebi

Bolnikom, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba naročiti, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom, če se jim značilnosti simptomov spremenijo.

Eradikacijsko zdravljenje *Helicobacter pylori*

Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo *Helicobacter pylori* je treba upoštevati možno medsebojno delovanje vseh komponent tritirnega zdravljenja. Klaritromicin je močan zaviralec encima CYP3A4. Zato je treba v primeru tritirnega zdravljenja upoštevati kontraindikacije in interakcije za klaritromicin pri bolnikih, ki sočasno jemljejo druga zdravila, katerih presnova poteka s CYP3A4, npr. cisaprid.

Okužbe prebavil

Zdravljenje z zaviralci protonске črpalke lahko rahlo poveča tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami, kakršne so *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

Absorpcija vitamina B12

Tako kot vsa zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi esomeprazol zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri bolnikih, ki prejemajo dolgotrajno zdravljenje, in imajo zmanjšano telesno zalogo vitamina B12 ali dejavnike tveganja za zmanjšano absorpcijo tega vitamina.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so bili vsaj tri mesece – v večini primerov pa eno leto – zdravljeni z zaviralci protonске črpalke, kakršen je esomeprazol, je bila opisana huda hipomagneziemija. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, npr. utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatne motnje srčnega ritma, ki se lahko začnejo postopoma in se jih lahko spregleda. Večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prenehanju uporabe zaviralcev protonске črpalke.

Bolnikom, pri katerih je mogoče pričakovati dolgotrajno zdravljenje, in bolnikom, ki jemljejo zaviralec protonске črpalke skupaj z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je priporočljivo izmeriti koncentracijo magnezija pred začetkom zdravljenja s zaviralcem protonске črpalke in jo redno kontrolirati med zdravljenjem.

Tveganje za zlome

Zaviralci protonске črpalke lahko, zlasti v velikih odmerkih in med dolgotrajno uporabo (> 1 leto), zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših osebah in v prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za 10 do 40 %. To povečanje je deloma lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolnike s tveganjem za osteoporozo je treba oskrbeti v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami in morajo uživati dovolj vitamina D in kalcija.

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonске črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Esomeprazol Actavis. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonске črpalke lahko poveča tveganje za pojav subkutanega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonске črpalke.

Sočasno zdravljenje z drugimi zdravili

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavira ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavira in zaviralca protonске črpalke ni mogoče izogniti, sta priporočljiva natančen

klinični nadzor ter povečanje odmerka atazanavira na 400 mg s 100 mg ritonavira; odmerek esomeprazola ne sme preseči 20 mg.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19. Na začetku in na koncu zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje med klopidoogrelom in esomeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Zaradi previdnosti naj esomeprazola in klopidoogrela ne bi uporabljali sočasno.

Pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi je treba upoštevati možno medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi nihanja koncentracije esomeprazola v plazmi (glejte poglavje 4.5).

Saharoza

To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redkimi dednimi boleznimi, kot so intoleranca za fruktozo, malabsorpcija glukoze-galaktoze ali pomanjkanje saharaze-izomaltaze, ne smejo jemati tega zdravila.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z zdravilom Esomeprazol Actavis (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Zaviralci proteaze

Poročajo o medsebojnem delovanju omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaz. Klinični pomen in mehanizmi teh opisanih medsebojnih delovanj niso vedno znani. Povečan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Drugi možni mehanizmi medsebojnega delovanja potekajo prek zavrtja CYP 2C19. Poročali so, da se je koncentracija atazanavirja in nelfinavirja v serumu med sočasno uporabo z omeprazolom zmanjšala, zato takšna sočasna uporaba ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) s 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih bistveno zmanjšala izpostavljenost atazanavirju (približno 75 % zmanjšanje AUC, C_{max} in C_{min}). Povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg ni izravnalo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Sočasna uporaba omeprazola (20 mg na dan) s 400 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih bistveno zmanjšala izpostavljenost atazanavirju (za približno 30 % v primerjavi z izpostavljenostjo ob uporabi 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja na dan brez 20 mg omeprazola na dan). Sočasna uporaba z omeprazolom (40 mg na dan) je zmanjšala povprečno AUC, C_{max} in C_{min} nelfinavirja za 36–39 % in povprečno AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega presnovka M8 za 75–92 %. Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih značilnosti omeprazola in esomeprazola sočasna uporaba esomeprazola in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4), sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavirja pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sočasnem zdravljenju s sakvinavirjem (sočasno z ritonavirjem) in omeprazolom (40 mg na dan) so ugotovili povečano koncentracijo sakvinavirja v serumu (80–100 %). Zdravljenje z 20 mg omeprazola na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunavirju (sočasno z ritonavirjem) in amprenavirju (sočasno z ritonavirjem). Zdravljenje z 20 mg esomeprazola na dan ni vplivalo na izpostavljenost amprenavirju (sočasno z ritonavirjem ali brez njega). Zdravljenje s 40 mg omeprazola na dan ni vplivalo na izpostavljenost lopinavirju (sočasno z ritonavirjem).

Metotreksat

Pri nekaterih bolnikih so med uporabo skupaj z zaviralci protonske črpalke opazili zvišanje koncentracije metotreksata. Med visokoodmernim zdravljenjem z metotreksatom je lahko potrebno prehodno prenehanje uporabe esomeprazola.

Takrolimus

Opisano je, da sočasna uporaba esomeprazola zviša koncentracijo takrolimusa v serumu. Intenzivneje je treba kontrolirati koncentracijo takrolimusa in delovanje ledvic (očistek kreatinina), odmerki takrolimusa pa prilagoditi, če je treba.

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH

Zavrtje želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonske črpalke lahko zmanjša ali poveča absorpcijo zdravil, katerih absorpcija je odvisna od pH v želodcu. Tako kot z drugimi zdravili, ki zmanjšajo želodčno kislost, se lahko med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil, kot so ketokonazol, itrakonazol in erlotinib, absorpcija digoksina pa se lahko poveča. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih preiskovancih povečalo biološko uporabnost digoksina za 10 % (do 30 % pri dveh od desetih preiskovancev). Redko je bila opisana toksičnost digoksina. Vendar je v primeru uporabe velikih odmerkov esomeprazola pri starejših bolnikih potrebna previdnost. V takšnih okoliščinah je treba intenzivneje terapevtsko kontrolirati digoksin.

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

Esomeprazol zavira CYP2C19, ki je glavni encim za presnovo esomeprazola. Če je torej esomeprazol uporabljen v kombinaciji z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19, npr. z diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom itn., se lahko koncentracija teh zdravil v plazmi poveča in bo morda potrebno zmanjšanje odmerka. To je treba še posebej upoštevati pri predpisovanju esomeprazola bolnikom, ki ga jemljejo po potrebi.

Diazepam

Sočasna uporaba 30 mg esomeprazola je za 45 % zmanjšala očistek diazepama, ki je substrat CYP2C19.

Fenitoin

Sočasna uporaba 40 mg esomeprazola je pri bolnikih z epilepsijo povečala najmanjšo plazemsko koncentracijo fenitoina v plazmi za 13 %. Ob uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z esomeprazolom je priporočljivo kontrolirati koncentracijo fenitoina v plazmi.

Varikonazol

Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal C_{max} vorikonazola (substrata CYP2C19) za 15 % in njegovo AUC_{τ} za 41 %.

Cilostazol

Omeprazol in esomeprazol delujeta kot zaviralca encima CYP 2C19. V navzkrižni študiji je omeprazol, uporabljen v 40-mg odmerkih pri zdravih preiskovancih, povečal C_{max} cilostazola za 18 % in njegovo AUC za 26 % ter C_{max} enega od njegovih aktivnih presnovkov za 29 % in AUC tega presnovka za 69 %.

Cisaprid

Pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba 40 mg esomeprazola povzročila 32 % povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) in 31 % podaljšanje razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$), a brez pomembnega povečanja največje koncentracije cisaprida v plazmi. Rahlo podaljšanje intervala QTc, opaženo po uporabi samega cisaprida, se ni dodatno povečalo, ko je bil cisaprid uporabljen v kombinaciji z esomeprazolom (glejte tudi poglavje 4.4).

Varfarin

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih hkrati dobivali 40 mg esomeprazola in varfarin, so ugotovili koagulacijske čase v sprejemljivem razponu. Vendar je bilo med takšnim sočasnim zdravljenjem v obdobju trženja zdravila nekaj posameznih primerov klinično pomembnega zvišanja INR. Zato so v primeru zdravljenja z varfarinom ali drugimi kumarinskimi preparati priporočljive kontrole ob uvedbi ali končanju sočasne uporabe esomeprazola.

Klopidogrel

Rezultati študij pri zdravih osebah so pokazali farmakokinetično (FK)/farmakodinamično (FD) medsebojno delovanje med klopidogrelom (300-mg polnilni odmerek/75-mg dnevni vzdrževalni odmerek) in esomeprazolom (40 mg na dan peroralno), ki je zmanjšalo izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela za povprečno 40 % in je posledično zmanjšalo največje zavrtje (z ADP inducirane) agregacije trombocitov za povprečno 14 %.

V študiji pri zdravih osebah se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela v primeru skupne uporabe s fiksnim odmerkom kombinacije 20 mg esomeprazola in 81 mg acetilsalicilne kisline skupaj s klopidogrelom zmanjšala za skoraj 40 % v primerjavi z uporabo samega klopidogrela. Največja raven zavrtja (z ADP inducirane) agregacije trombocitov pa je bila pri preiskovancih enaka tako pri tistih, ki so prejeli klopidogrel, kot pri tistih, ki so prejeli klopidogrel in kombinirano zdravilo (esomeprazol + acetilsalicilno kislino).

Izsledki obeh, opazovalnih in kliničnih študij se razhajajo glede kliničnih posledic tega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega medsebojnega delovanja esomeprazola, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke. Kot previdnostni ukrep je odsvetovana sočasna uporaba klopidogrela.

Raziskovana zdravila brez klinično pomembnih medsebojnih delovanjAmoksisilin in kinidin

Ugotovljeno je, da esomeprazol ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko amoksicilina in kinidina.

Naproksen ali rofekoksib

Študije sočasne uporabe esomeprazola z naproksenom ali rofekoksibom med kratkotrajnimi študijami niso pokazale klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazolaZdravila, ki zavirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4

Esomeprazol se presnavlja s CYP2C19 in CYP3A4. Sočasna uporaba esomeprazola in zaviralca CYP3A4 klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) je podvojila izpostavljenosti (AUC) esomeprazolu. Sočasna uporaba esomeprazola in kakšnega kombiniranega zaviralca CYP2C19 in CYP3A4 lahko več kot podvoji izpostavljenost esomeprazolu.

Zaviralec CYP2C19 in CYP3A4 vorikonazol je povečal AUC₀₋₂₄ esomeprazola za 280 %. Običajno v nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka esomeprazola ni potrebna. O prilagoditvi odmerka je potrebno razmisliti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali če je indicirano dolgotrajno zdravljenje.

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19, CYP3A4 ali oba (npr. rifampicin in šentjanževka), lahko zmanjšajo koncentracijo esomeprazola v serumu, ker povečajo njegovo presnovo.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenjeNosečnost

Podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu esomeprazol ni dovolj. Podatki epidemioloških študij o velikem številu izpostavljenih nosečnosti med uporabo racemne zmesi, esomeprazola, ne kažejo vpliva na pojavljanje malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Študije z esomeprazolom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razvoj zarodka oziroma ploda. Študije z uporabo racemne zmesi na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, porod ali postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Zmeren obseg podatkov o nosečnicah (od 300 do 1000 izidov nosečnosti) ne kaže, da bi esomeprazol povzročal malformacije, fetotoksične učinke ali toksične učinke na novorojenčka.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov glede toksičnosti za sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se esomeprazol pri človeku izloča v materino mleko. Ni zadostnih podatkov o učinkih esomeprazola pri novorojenčkih/dojenčkih. Esomeprazol se med nosečnostjo ne sme uporabljati.

Plodnost

Študije na živalih, z uporabo peroralno zaužite racematne zmesi omeprazola, ne kažejo učinkov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Esomeprazol ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Opisani so bili neželeni učinki, npr. omotica (občasno) in zamegljen vid (redko) (glejte poglavje 4.8). Bolniki, ki se jim pojavijo takšni učinki, ne smejo voziti ali upravljati s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Med neželenimi učinki, ki so bili v kliničnih preskušanjih (in tudi med uporabo v obdobju trženja) opisani najpogosteje, so glavobol, bolečine v trebuhu, driska in navzea. Poleg tega so varnostne značilnosti podobne za različne oblike, indikacije zdravljenja, starostne skupine in populacije bolnikov. Z odmerkom povezanih neželenih učinkov niso ugotovili.

Tabelarni prikaz neželenih učinkov

V programu kliničnih preskušanj esomeprazola in v obdobju trženja so ugotovili ali sumili na naslednje neželene učinke zdravila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka. Neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost (zelo pogosti $\geq 1/10$, pogosti $\geq 1/100$ do $< 1/100$, občasni $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$, redki $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$, zelo redki $< 1/10.000$, neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Redki	levkopenija, trombocitopenija
	Zelo redki	agranulocitoza, pancitopenija
Bolezni imunskega sistema	Redki	preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	periferni edemi
	Redki	hiponatriemija
	Neznana	hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4), huda hipomagneziemija je lahko povezana s hipokalcijemijo. Hipomagneziemija je lahko povezana tudi s hipokaliemijo.
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
	Redki	agitiranost, zmedenost, depresija
	Zelo redki	agresivnost, halucinacije
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol

	Občasni	omotica, parestezije, zaspanost
	Redki	motnje okušanja
Očesne bolezni	Redki	zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	vrtočlavlava
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	bronhospazem
Bolezni prebavil	Pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtost, driska, flatulenca, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)
	Občasni	suha usta
	Redki	stomatitis, kandidoza prebavil
	Neznana	mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	zvišanje jetrnih encimov
	Redki	hepatitis z zlatenico ali brez nje
	Zelo redki	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter
Bolezni kože in podkožja	Občasni	dermatitis, srbenje, izpuščaj, urtikarija
	Redki	alopecija, fotosenzibilnost
	Zelo redki	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
	Neznana	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
	Redki	artralgija, mialgija
	Zelo redki	šibkost mišic
Bolezni sečil	Zelo redki	intersticijski nefritis, pri nekaterih bolnikih so poročali o sočasni ledvični odpovedi
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Redki	splošno slabo počutje, močnejše znojenje

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2 SI-1000 Ljubljana, faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z namernim prevelikim odmerjanjem je doslej zelo malo. Po zaužitju 280 mg so opisani gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni odmerki 80 mg esomeprazola niso povzročili nobenih simptomov. Specifičen antidot ni znan. Esomeprazol je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in ga zato z dializo ne moremo hitro odstraniti iz telesa. Kot vselej v primeru prevelikega odmerjanja naj bo zdravljenje simptomatsko in uporabiti je treba splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonske črpalke, oznaka ATC: A02B C05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola in zmanjša izločanje želodčne kisline prek specifičnega mehanizma delovanja. Je specifičen zaviralec kislinske črpalke v parietalnih celicah.

Farmakodinamično delovanje R- in S-izomera omeprazola je podobno.

Mehanizem delovanja

Esomeprazol je šibka baza. V močno kislem okolju sekretornih kanalčkov parietalnih celic se koncentrira in pretvori v aktivno obliko ter zavira encim H^+K^+ -ATPazo – protonsko črpalko. Zavre bazalno in stimulirano izločanje želodčne kisline.

Farmakodinamični učinki

Po peroralni uporabi 20 mg ali 40 mg esomeprazola učinek nastopi v eni uri. Po večkratni uporabi 20 mg esomeprazola enkrat na dan pet dni se povprečna največja vrednost izločene kisline po stimulaciji s pentagastrinom, merjeno peti dan od 6 do 7 ur po odmerku, zmanjša za 90 %.

Po petih dneh peroralne uporabe 20 mg esomeprazola pri simptomatskih bolnikih z GERB je bil želodčni pH nad 4 povprečno 13 ur, po petih dneh peroralne uporabe 40 mg esomeprazola pa povprečno 17 ur v razponu 24 ur. Po odmerku 20 mg esomeprazola je bil želodčni pH nad 4 vsaj 8 ur pri 76 % bolnikov, vsaj 12 ur pri 54 % bolnikov in vsaj 16 ur pri 24 % bolnikov. Po 40 mg esomeprazola so bili ti deleži 97 %, 92 % in 56 %.

Z uporabo AUC kot nadomestnega parametra za koncentracijo v plazmi so ugotovili, da sta zavrtje izločanja kisline in izpostavljenost zdravilu povezana.

Odmerek 40 mg esomeprazola ozdravi refluksni ezofagitis pri približno 78 % bolnikov po štirih tednih in pri 93 % bolnikov po osmih tednih zdravljenja.

Enotedensko zdravljenje z 20 mg esomeprazola dvakrat na dan in ustreznimi antibiotiki uspešno odpravi *H. pylori* pri približno 90 % bolnikov.

Po enotedenskem zdravljenju za odpravo okužbe pri nezapletenih razjedah na dvanajstniku za učinkovito ozdravitev razjede in odpravo simptomov ni potrebna nadaljnja monoterapija z antisekretornimi zdravili.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji so bolniki z endoskopsko potrjeno krvavečo peptično razjedo, opredeljeno kot Forrest Ia, Ib, IIa oz. IIb (9 %, 43 %, 38 % oz. 10 %) naključno prejeli raztopino esomeprazola za infundiranje (n = 375) ali placebo (n = 389). Po endoskopsko doseženi hemostazi so bolniki dobili bodisi 80 mg esomeprazola v 30-minutni intravenski infuziji, ki ji je sledila stalna infuzija 8 mg/uro, bodisi placebo v teku 72 ur. Po začetnem 72-urnem obdobju so vsi bolniki v odprtem delu študije 27 dni prejeli 40 mg esomeprazola peroralno za zavrtje kisline. Delež ponovnih krvavitev v 3 dneh je bil med prejemniki esomeprazola 5,9 % in med prejemniki placeba 10,3 %. V 30 dneh po zdravljenju je bil delež ponovnih krvavitev med prejemniki esomeprazola 7,7 % in med prejemniki placeba 13,6 %.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poveča, vrne v referenčno območje.

Pri otrocih in odraslih so med dolgotrajnim zdravljenjem z esomeprazolom opazili več enterokromafinim podobnih celic; to je morda posledica večje koncentracije gastrina v serumu. Te ugotovitve nimajo kliničnega pomena.

Opisano je, da se med dolgotrajnim zdravljenjem z antisekretornimi zdravili nekoliko pogosteje pojavljajo želodčne glandularne ciste. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline, so benigne in po vsem sodeč reverzibilne.

Če se kislost v želodcu zmanjša zaradi kakršnega koli vzroka, vključno z zaviralci protonske črpalke, se v želodcu poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje okužb prebavil, npr. z bakterijami, kakršne so *Salmonella* in *Campylobacter*, pri hospitaliziranih bolnikih pa morda tudi s *Clostridium difficile*.

Klinična učinkovitost

V dveh študijah, v katerih so kot primerjalno zdravilo uporabili ranitidin, je imel esomeprazol boljši učinek na zdravljenje razjed na želodcu pri bolnikih, ki so uporabljali NSAR, vključno s COX-2 selektivnimi NSAR.

V dveh študijah, v katerih so za primerjavo uporabili placebo, je imel esomeprazol boljši učinek na preprečevanje razjed na želodcu in dvanajstniku pri bolnikih, ki so uporabljali NSAR (starost > 60 let in/ali predhodna razjeda), vključno s COX-2 selektivnimi NSAR.

Pediatrična populacija

V študiji pediatričnih bolnikov z GERB (starih od < 1 leto do 17 let), ki so dolgotrajno prejeli zaviralec protonske črpalke, so se pri 61 % otrok razvile nizke stopnje hiperplazije enterokromafinim podobnih celic; klinični pomen tega ni znan, primerov pojava atrofičnega gastritisa ali karcinoidnih tumorjev pa ni bilo.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Esomeprazol je v kislem okolju labilen, zato se peroralno uporablja v obliki gastrorezistentnih zrn. Stopnja njegove pretvorbe v R-izomero je *in vivo* zanemarljiva. Absorpcija esomeprazola je hitra, največjo koncentracijo v plazmi pa doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju odmerka. Absolutna biološka uporabnost po posamičnem 40-mg odmerku je 64 %; po večkratnem odmerjanju enkrat na dan se poveča na 89 %. Za 20-mg odmerke esomeprazola sta ti vrednosti 50 % oz. 68 %. Vnos hrane tako zakasni kot zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to nima pomembnega vpliva na učinek zdravila esomeprazol na kislost.

Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je pri zdravih preiskovancih približno 0,22 l/kg telesne mase. Esomeprazol je 97 % vezan na beljakovine v plazmi.

Biotransformacija

Esomeprazol se povsem presnovi s sistemom citokroma P450 (CYP). Glavni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfne oblike CYP2C19, ki je odgovorna za tvorbo hidroksi- in demetiliranih presnovkov esomeprazola. Preostali del je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4; CYP3A4 je odgovoren za tvorbo esomeprazolsulfona, glavnega presnovka esomeprazola v plazmi.

Izločanje

Spodaj navedeni parametri odražajo predvsem farmakokinetiko pri posameznikih s funkcionalnim encimom CYP2C19, ki dobro presnavljajo esomeprazol.

Celotni plazemski očistek je približno 17 l/h po posamičnem odmerku in približno 9 l/h po večkratni uporabi.

Plazemski razpolovni čas izločanja po večkratnem odmerjanju enkrat na dan okrog 1,3 ure.

Esomeprazol se med odmerki povsem odstrani iz plazme in se med uporabo enkrat na dan ne kopiči.

Glavni presnovki esomeprazola ne vplivajo na izločanje želodčne kisline. Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči v obliki presnovkov v urinu, preostanek pa v blatu. V urinu se pojavi manj kot 1 % matičnega zdravila.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetiko esomeprazola so raziskali z odmerki do 40 mg dvakrat na dan. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času se med uporabo večkratnih odmerkov esomeprazola povečuje. Povečanje je odvisno od odmerka in po večkratni uporabi povzroči več kot odmerku sorazmerno povečanje AUC. Ta odvisnost od časa in odmerka je posledica manjše presnove prvega prehoda in systemskega očistka esomeprazola; vzrok je verjetno zavrtje encima CYP2C19 z esomeprazolom in/ali njegovim sulfonskim presnovkom.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z upočasnjeno presnovo

Približno $2,9 \pm 1,5$ % populacije nima funkcionalnega CYP2C19 in zdravilo slabo presnavljajo. Pri teh bolnikih presnovo esomeprazola verjetno v glavnem katalizira CYP3A4. Po večkratnih odmerkih 40 mg esomeprazola enkrat na dan je srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času približno 100 % večja pri preiskovancih, ki zdravilo slabo presnavljajo, kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 in esomeprazol torej dobro presnavljajo. Srednja vrednost največje koncentracije v plazmi je približno 60 % večja. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Spol

Po posamičnem odmerku 40 mg esomeprazola je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri ženskah približno 30 % večja kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan niso ugotovili razlik med spoloma. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Okvarjeno delovanje jeter

Presnova esomeprazola je lahko okvarjena pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja jeter. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola po času se pri takšnih bolnikih podvoji. Zato pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter največji odmerek ne sme preseči 20 mg. Esomeprazol in njegovi glavni presnovki med uporabo enkrat na dan ne kažejo težnje h kopičenju.

Okvarjeno delovanje ledvic

Študij pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ni bilo. Ledvice so odgovorne za izločanje presnovkov esomeprazola, ne pa za odstranjevanje matičnega zdravila. Zato ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic spremenjena.

Starejši

Metabolizem esomeprazola pri starejših (71-80 let) ni spremenjen.

Pediatrična populacija

Mladostniki od 12 do 18 let:

Po večkratni uporabi 20 mg ali 40 mg esomeprazola sta bila celotna izpostavljenost (AUC) in čas, ki je potreben za doseganje največje koncentracije zdravila v plazmi (t_{max}) pri mladostnikih v starosti od 12 do 18 let pri obeh odmerkih podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Neželeni učinki, ki jih niso opazili v kliničnih študijah, opaženi pa so bili pri kliničnih stopnjah izpostavljenosti v študijah na živalih in bi lahko bili pomembni za klinično uporabo, so:

Pri podganah so študije kancerogenosti z uporabo racemne zmesi pokazale hiperplazijo želodčnih enterokromafinim podobnih celic in karcinoide. Ti učinki zdravila na želodec pri podganah so

posledica stalne, izrazite hipergastrinemije zaradi manjšega nastajanja želodčne kisline. Pojavijo se pri podganah po dolgotrajnem zdravljenju z zaviralci izločanja želodčne kisline.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pelete:

metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1
 smukec
 trietilcitrat
 hipromeloza 3cPs
 sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)
 magnezijev stearat
 hidroksipropilceluloza
 glicerilmonostearat 40-55
 polisorbat 80

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
 povidon K29/32
 makrogol 6000
 krospovidon tip A
 natrijev stearilfumarat

Obloga tablete:

hipromeloza
 titanov dioksid (E171)
 makrogol/PEG 400
 rdeči železov oksid (E172)
 rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

[Samo vsebnik za tablete]: Po prvem odprtju vsebnika: 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Vsebniki za tablete iz HDPE, ki vsebujejo sušilno sredstvo in so zaprte z zaporko iz LDPE.
 Velikosti pakiranja: 30, 100, 250 ali 500 tablet

Pretisni omoti iz aluminij-PVC/PVDC ali OPA/aluminij/PVC-aluminijske folije
 Velikosti pakiranja: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ali 140 tablet

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Uporaba po želodčni sondi

1. Tableto dajte v ustrezno brizgo ter brizgo napolnite s približno 25 ml vode in približno 5 ml zraka. Za nekatere sonde je treba uporabiti 50 ml vode, da se zrnca v sondi ne sprimejo.
2. Brizgo takoj pretresite; pretresajte jo, dokler se tableta ne raztopi.
3. Primite brizgo tako, da bo konica obrnjena navzgor, in preverite, da konica ni zamašena.
4. Brizgo še naprej držite v tem položaju in jo pripnite na sondo.
5. Brizgo pretresite in jo obrnite tako, da bo konica obrnjena navzdol. V sondo takoj injicirajte 5-10 ml. Brizgo po injiciranju obrnite in pretresite (pri tem morate brizgo držati s konico navzgor, da se konica ne zamaši).
6. Obrnite brizgo s konico navzdol in v sondo takoj injicirajte nadaljnjih 5-10 ml. Postopek ponavljajte, dokler brizga ni prazna.
7. Napolnite brizgo 25 ml vode in 5 ml zraka in ponovite 5. korak, če je potrebno, da izperete morebitno usedlino v brizgi. Za nekatere sonde je treba uporabiti 50 ml vode.

Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Actavis Group PTC ehf.
Reykjavíkurvegur 76 -78
220 Hafnarfjörður
Islandija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/13/00580/027-052

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26.03.2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

07.03.2017