

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Sempra control 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda gastrorezistentna kapsula vsebuje 20 mg esomeprazola (v obliki magnezijevega esomeprazolata dihidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

	20 mg trde gastrorezistentne kapsule	
saharoza	28,46–32,56 mg	

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

Telo in pokrovček sta rahlo roza barve, vsebina kapsule so bele do skoraj bele pelete. Velikost kapsule: št. 3.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Sempra control je indicirano za kratkotrajno zdravljenje simptomov refluxa (npr. zgage in regurgitacije kisline) pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 20 mg esomeprazola (ena kapsula) na dan.

Za izboljšanje simptomov je morda potrebno jemanje kapsul 2 ali 3 dni zapored. Zdravljenje traja do 2 tedna. Ko so simptomi povsem odpravljeni, je treba zdravljenje prekiniti.

Bolniku je treba naročiti, da se mora posvetovati z zdravnikom, če po 2 tednih stalnega zdravljenja ni olajšanja simptomov.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro 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 okvaro jeter

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Bolnikom s hudo okvaro jeter pa je treba naročiti, naj se pred jemanjem zdravila Sempra control posvetujejo z zdravnikom (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Starejšim bolnikom odmerka ni treba prilagoditi.

Pediatrična populacija

Zdravilo Sempra control ni primerno za uporabo pri pediatrični populaciji, mlajši od 18. let, za indikacijo: "kratkotrajno zdravljenje simptomov refluksa (npr. zgage in regurgitacije kisline)".

Način uporabe

Kapsule mora bolnik pogoltniti cele z malo vode in jih ne sme žvečiti ali zdrobiti.

Bolniki lahko kapsulo tudi odprejo in vsebino kapsule vmešajo v pol kozarca negazirane vode. Pri tem ne smejo piti nobene druge tekočine, saj bi ta lahko raztopila gastrorezistentno oblogo. Tekočino naj mešajo in jo popijejo skupaj s peletami takoj ali v 30 minutah. Kozarec naj izperejo s pol kozarca vode in tudi to popijejo. Pelet ne smejo žvečiti ali zdrobiti.

4.3 Kontraindikacije

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

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

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Splošno

Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom:

- v primeru izrazitega in nenamernega hujšanja, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene in pri sumu na želodčni ulkus ali ugotovljenem želodčnem ulkusu; v takšnem primeru je treba izključiti maligno bolezen, kajti zdravljenje z esomeprazolom lahko ublaži simptome in zapozni postavitev diagnoze.
- če so kdaj imeli ulkus na želodcu ali operacijo prebavil.
- če 4 tedne ali več neprekinjeno uporabljajo simptomatsko zdravljenje težav z želodcem ali zgage.
- če imajo zlatenico ali hudo bolezen jeter.
- če so starejši od 55 let in se jim pojavijo novi simptomi ali so se jim simptomi nedavno spremenili.

Bolniki, ki imajo dolgotrajne ponavljajoče se simptome težav z želodcem ali zgago, morajo hoditi na redne preglede k zdravniku. Še zlasti morajo farmacevta ali zdravnika obvestiti bolniki, starejši od 55 let, ki vsak dan jemljejo brez recepta dostopna zdravila proti želodčnim težavam ali zgagi.

Bolniki zdravila Sempra control ne smejo jemati kot zdravila za dolgoročno preventivo.

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami *Salmonella* in *Campylobacter* ter pri hospitaliziranih bolnikih morda tudi s *Clostridium difficile* (glejte poglavje 5.1).

Pred jemanjem tega zdravila naj se bolniki posvetujejo z zdravnikom, če imajo predvideno endoskopijo ali dihalni test s sečnino.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Kombinacija z drugimi zdravili

Sočasna uporaba esomeprazola in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavirja in zaviralca protonske črpalke ni mogoče izogniti, sta priporočljiva natančno klinično spremljanje ter povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja. Odmerek esomeprazola ne sme preseči 20 mg.

Esomeprazol zavira CYP2C19. Na začetku in na koncu zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Med klopido-grelom in esomeprazolom so ugotovili medsebojno delovanje. Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Esomeprazola in klopido-grela naj ne bi uporabljali skupaj (glejte poglavje 4.5).

Bolniki sočasno ne smejo jemati kakšnega drugega zaviralca protonske črpalke ali antagonista histaminskih receptorjev H₂.

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 Sempra control (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrmeta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Subakutni kožni eritematozni lupus

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

Posebne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Sempra control vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Učinki esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Esomeprazol je enantiomer omeprazola, zato je smiselno opozoriti na medsebojna delovanja, opisana pri omeprazolu.

Zaviralci proteaz

Opisano je, da omeprazol medsebojno deluje z nekaterimi zaviralci proteaz. Klinični pomen in mehanizmi teh opisanih medsebojnih delovanj niso vedno znani. Zvišanje želodčnega pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Drugi možni mehanizmi medsebojnega delovanja so prek zavrtja CYP2C19.

Ugotovljeno je, da se je koncentracija atazanavirja in nelfinavirja v serumu med sočasno uporabo z omeprazolom zmanjšala, zato takšna sočasna uporaba ni priporočljiva. Sočasna uporaba 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

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

odmerka atazanavirja na 400 mg ni izravnalo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Sočasna uporaba omeprazola (20 mg enkrat na dan) s 400 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih zmanjšala izpostavljenost atazanavirju za približno 30 % v primerjavi z izpostavljenostjo ob uporabi 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan brez 20 mg omeprazola enkrat na dan. Sočasna uporaba z omeprazolom (40 mg enkrat na dan) je povprečno AUC, C_{max} in C_{min} nelfinavirja zmanjšala za 36–39 %, povprečno AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega presnovka M8 pa za 75–92 %. Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih značilnosti omeprazola in esomeprazola sočasna uporaba esomeprazola in atazanavirja ni priporočljiva, sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavirja pa je kontraindicirana (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Med hkratnim zdravljenjem s sakvinavirjem (sočasno z ritonavirjem) in omeprazolom (40 mg enkrat na dan) je bila koncentracija sakvinavirja v serumu zvišana (80-100 %). Zdravljenje z 20 mg omeprazola enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunavirju (sočasno z ritonavirjem) in amprenavirju (sočasno z ritonavirjem).

Zdravljenje z 20 mg esomeprazola enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost amprenavirju (sočasno z ritonavirjem ali brez njega). Zdravljenje s 40 mg omeprazola enkrat 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 spremljati koncentracijo takrolimusa in delovanje ledvic (očistek kreatinina), odmerek takrolimusa pa prilagoditi, če je treba.

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH

Zavrtje izločanja 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. Absorpcija zdravil, kot so ketokonazol, itrakonazol in erlotinib, se lahko med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša, absorpcija digoksina pa se lahko med zdravljenjem z esomeprazolom 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 pa je v primeru uporabe velikih odmerkov esomeprazola pri starejših bolnikih potrebna previdnost. V takšnih okoliščinah je potrebno intenzivneje spremljati koncentracije digoksina v plazmi.

Zdravila, ki se presnavljajo s 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 varfarinom, fenitoinom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, diazepamom itn., se lahko koncentracija teh zdravil v plazmi zviša in potrebno je lahko zmanjšanje odmerka. V primeru klopidogrela, ki je predzdravilo in se presnovi v aktivni presnovek s pomočjo CYP2C19, je koncentracija aktivnega metabolita v plazmi lahko znižana.

Varfarin

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

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Klopidogrel

Rezultati študije pri zdravih preiskovancih 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 zavrte (z ADP inducirane) agregacije trombocitov za povprečno 14 %.

V študiji pri zdravih preiskovancih se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela v primeru uporabe fiksnega odmerka kombinacije 20 mg esomeprazola in 81 mg acetilsalicilne kisline skupaj s klopidogrelom zmanjšala za skoraj 40 % v primerjavi z uporabo samega klopidogrela. Največja raven zavrta (z ADP inducirane) agregacije trombocitov pa je bila pri preiskovancih v obeh skupinah enaka. Opazovalne in klinične študije so dale neskladne podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega medsebojnega delovanja, kar zadeva pomembne kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti naj esomeprazola in klopidogrela ne bi uporabljali sočasno.

Fenitoin

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

Vorikonazol

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 zavirata 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 eliminacijskega razpolovnega časa (t_{1/2}), a brez pomembnega povišanja najvišje koncentracije cisaprida v plazmi. Rahlo podaljšanje intervala QTc, opaženo po uporabi samega cisaprida, se med sočasno uporabo cisaprida in esomeprazola ni dodatno povečalo.

Diazepam

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

Preiskovana zdravila brez klinično pomembnih interakcij

Amoksicilin in kinidin

Esomeprazol ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko amoksicilina in kinidina.

Naproksen ali rofekoksib

Med kratkotrajnimi študijamisčasne uporabe esomeprazola z naproksenom ali rofekoksibom niso opazili klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

Zdravila, 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

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

kot podvoji izpostavljenost esomeprazolu. Zaviralec CYP2C19 in CYP3A4 vorikonazol je povečal AUCt omeprazola za 280 %. V nobeni od teh okoliščin odmerka esomeprazola praviloma ni treba prilagoditi. Pride pa prilagoditev v poštev 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 (*Hypericum perforatum*)), lahko zmanjšajo koncentracijo esomeprazola v serumu, ker povečajo njegovo presnovo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

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 reproduktivne toksičnosti (glejte poglavje 5.3).

Zaradi previdnosti je bolje, da se zdravilo Sempra control med nosečnostjo ne uporablja.

Dojenje

Ni znano, ali se esomeprazol ali njegovi presnovki pri človeku izločajo v materino mleko. O učinkih esomeprazola pri novorojenčkih in dojenčkih ni dovolj podatkov. Esomeprazol se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

Plodnost

Študije na živalih, v katerih so uporabljali racemno zmes omeprazola peroralno, niso pokazale vplivov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Esomeprazol ima manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Neželeni učinek omotica se pojavlja občasno, motnje vida pa se pojavljajo redko (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih se pojavijo ti neželeni 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 zdravila po prihodu na trg) opisani najpogosteje, so glavobol, bolečine v trebuhu, driska in navzea. Poleg tega so varnostne značilnosti podobne za različne farmacevtske oblike, indikacije zdravljenja, starostne skupine in populacije bolnikov. Z odmerkom povezanih neželenih učinkov niso ugotovili.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V programu kliničnih preskušanj esomeprazola in med uporabo zdravila po prihodu na trg so bili ugotovljeni ali domnevni naslednji neželeni učinki zdravila. Učinki so razvrščeni glede na dogovor o pogostnosti MedDRA: zelo pogosti > 1/10, pogosti \geq 1/100 do < 1/10, občasni \geq 1/1000 do < 1/100, redki \geq 1/10.000 do < 1/1.000, zelo redki < 1/10.000, neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, trombocitopenija	agranulocitoza, pancitopenija	

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok		
Presnovne in prehranske motnje		periferni edemi	hiponatriemija		hipomagneziemija, huda hipomagneziemija je lahko povezana s hipokalciemijo; hipomagneziemija lahko povzroči hipokaliemijo
Psihiatrične motnje		nespečnost	agitacija, zmedenost, depresija	agresivnost, halucinacije	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, parestezije, zaspanost	motnje okusa		
Očesne bolezni			zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavinica			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bronhospazem		
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, zaprtost, driska, napenjanje, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)	suha usta	stomatitis, gastrointestinalna kandidoza		mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		zvišanje vrednosti jetrnih encimov	hepatitis z zlatenico ali brez nje	jetrna odpoved, hepatična encefalopatija pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter	
Bolezni kože in podkožja		dermatitis, pruritus, izpuščaj, urtikarija	alopecija, občutljivost za svetlobo	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			artralgija, mialgija	mišična šibkost	
Bolezni sečil				intersticijski nefritis	
Motnje reprodukcije in dojk				ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			slabo počutje, povečano 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:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušenj z namernim prevelikim odmerjanjem je doslej zelo malo. Po zaužitju 280 mg so bili opisani simptomi na prebavilih in šibkost. Enkratni odmerki 80 mg esomeprazola niso povzročili simptomov. Specifičen antidot ni znan. Esomeprazol je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se zato ne dializira zlahka. Zdravljenje mora biti 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: A02BC05.

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 – kislinsko črpalko. Zavre bazalno in stimulirano izločanje želodčne kisline.

Farmakodinamični učinki

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

SmPCPIL154556_3	25.08.2020 – Updated: 28.01.2021	Page 8 of 13
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Po petih dneh peroralne uporabe 20 mg esomeprazola pri simptomatskih bolnikih z gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB) je bil želodčni pH nad 4 povprečno 13 ur, po petih dneh peroralne uporabe 40 mg esomeprazola pa povprečno 17 ur v 24 urah. Po 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 izpostavljenosti zdravilu povezana.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega 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 protonске črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonске črpalke lažno poveša, vrne v referenčno območje.

Pri nekaterih bolnikih so med dolgotrajnim zdravljenjem z esomeprazolom opažali več enterokromafinim podobnih celic; to je morda posledica večje koncentracije gastrina v serumu.

Če se kislost v želodcu zmanjša zaradi kakršnegakoli vzroka, vključno z zaviralci protonске črpalke, se v želodcu poveča število bakterij, ki so običajno prisotne v prebavilih. Zdravljenje z zaviralci protonске 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

Dokazali so, da 20 mg esomeprazola učinkovito zdravi pogosto zgago pri preiskovancih, ki so 2 tedna dobivali en odmerek na 24 ur. V dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih ključnih študijah je 234 preiskovancev z nedavno anamnezo pogoste zgage 4 tedne prejelo 20 mg esomeprazola. Simptome, povezane z refluksom želodčne kisline (kot sta zgaga in regurgitacija kisline), so ocenjevali retrospektivno v 24-urnem obdobju. V obeh študijah je bil esomeprazol 20 mg pomembno boljši v primerjavi s placebom pri primarnem opazovanem dogodku, popolnem prenehanju zgage, opredeljenem kot odsotnost epizod zgage v zadnjih 7 dneh pred končnim obiskom (33,9–41,6 % v primerjavi s placebom 11,9–13,7 % ($p < 0,001$)). Sekundarni opazovani dogodek, popolno prenehanje zgage, opredeljen kot odsotnost zgage v bolnikovem dnevniku 7 zaporednih dni, je bil statistično pomemben po enem tednu (10,0–15,2 % v primerjavi s placebom 0,9–2,4 %, $p = 0,014$, $p < 0,001$) in po 2 tednih (25,2–35,7 % v primerjavi s placebom 3,4–9,0 %, $p < 0,001$).

Drugi sekundarni opazovani dogodki študije so podprli primarnega, vključno z olajšanjem zgage po enem in dveh tednih, odstotkom 24-urnih dni brez zgage po enem in dveh tednih, povprečno vrednostjo resnosti zgage po enem in dveh tednih ter časom do prvotnega in trajnega prenehanja zgage 24-urnem obdobju in ponoči v primerjavi s placebom. Približno 78 % preiskovancev, ki so dobivali 20 mg esomeprazola, je poročalo o prvem prenehanju zgage v prvem tednu zdravljenja v primerjavi z 52–58 % preiskovancev, ki so dobivali placebo. Čas do trajnega prenehanja zgage, opredeljen kot 7 zaporednih dni brez zgage od prvega zapisa, je bil pomembno krajši v skupini, ki je dobivala 20 mg esomeprazola (39,7–48,7 % do 14. dneva v primerjavi s placebom 11,0–20,2 %). Mediana časa do prvega prenehanja nočne zgage je bila en dan, kar je bilo v eni študiji statistično pomembno v primerjavi s placebom ($p = 0,048$) in skoraj statistično pomembno v drugi študiji ($p = 0,069$). V obeh preskušanjih je bilo približno 80 % vseh noči brez zgage v vseh časovnih obdobjih, po 2 tednih pa je bilo 90 % noči brez zgage v primerjavi z 72,4–78,3% v skupini s placebom. Ocene prenehanja zgage, ki so jih podali raziskovalci, so se ujemale z ocenami preiskovancev, kar kaže na statistično pomembne razlike med esomeprazolom (34,7–41,8 %) in placebom (8,0–11,4 %). Med dvotedenskim vrednotenjem so raziskovalci prav tako ugotovili, da je esomeprazol pomembno učinkovitejši od placeba pri prenehanju regurgitacije kisline (58,5–63,6 % v primerjavi s placebom 28,3–37,4 %).

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Po skupni oceni zdravljenja po 2 tednih je 78,0–80,7 % bolnikov, ki so dobivali 20 mg esomeprazola, poročalo o izboljššanem stanju v primerjavi z 72,4–78,3 % v skupini s placebom. Večina teh bolnikov je ocenila spremembo kot pomembno do izredno pomembno za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti (79–86 % 2. teden).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Esomeprazol je v kislem okolju nestabilen, zato se peroralno uporablja v gastrorezistentnih zrnih. Njegova pretvorba v R-izomer je *in vivo* zanemarljiva. Absorpcija esomeprazola je hitra, najvišjo koncentracijo v plazmi pa doseže približno 1 do 2 uri po odmerku. Absolutna biološka razpoložljivost po posamičnem 40 mg odmerku je 64 %, po večkratnem odmerjanju enkrat na dan pa se poveča na 89 %. Za 20 mg odmerke esomeprazola sta ti vrednosti 50 % oz. 68 %. Uživanje hrane upočasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to ne vpliva pomembno na učinek zdravila na kislost v želodcu.

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 polimorfizma CYP2C19, ki je odgovoren 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, tj. dobrih metabolizatorjih.

Celotni plazemski očistek je približno 17 l/h po enkratnem odmerku in približno 9 l/h po večkratnih odmerkih. Plazemski razpolovni čas izločanja po večkratnem odmerjanju enkrat na dan je približno 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 % osnovne učinkovine.

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 populacije bolnikov

Slabi metabolizatorji

Približno $2,9 \pm 1,5$ % populacije nima funkcionalnega CYP2C19 in jih imenujemo slabi metabolizatorji. Pri slabih metabolizatorjih presnovo esomeprazola verjetno v glavnem katalizira CYP3A4. Po večkratnih odmerkih 40 mg esomeprazola, enkrat na dan, je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri slabih presnavljalcih približno 100 % večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobrih presnavljalcih). Povprečna največja koncentracija v plazmi je 60 % večja.

Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Spol

Po enkratnem 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.

Okvara jeter

Presnova esomeprazola je lahko zmanjšana 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 največji odmerek, pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter, ne sme preseči 20 mg. Esomeprazol in njegovi glavni presnovki med uporabo enkrat na dan ne kažejo težnje h kopičenju.

Okvara ledvic

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

Starejši bolniki (stari 65 let ali več)

Pri starejših osebah (71–80 let) presnova esomeprazola ni bistveno spremenjena.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih, genotoksičnosti in toksičnosti za reprodukcijo in razvoj ne kažejo posebnega tveganja za človeka.

Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso zabeležili, opazili pa so jih pri živalih ob izpostavljenostih, podobnih kliničnim izpostavljenostim, in bi lahko bili pomembni za klinično uporabo, so:

Raziskave kancerogenosti pri podganah z uporabo racemne zmesi so pokazale hiperplazijo želodčnih celic ECL in karcinoide. Ti učinki zdravila na želodec pri podganah so posledica neprekinjene in izrazite hipergastrinemije, ki nastopi kot posledica zmanjšane proizvodnje želodčne kisline in jih opazamo po dolgotrajnem dajanju zaviralcev izločanja želodčne kisline podganam.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pelete v jedru kapsule:

sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)
povidon K30
natrijev lavrilsulfat
polivinilalkohol
titanov dioksid (E171)
makrogol 6000
makrogol 3000
smukec (E553b)
težki magnezijev subkarbonat
polisorbat 80 (E433)
30-odstotna disperzija kopolimera (1 : 1) metakrilne kisline in etilakrilata

Ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot iz OPA/Al/PE + DES filma in Al folije

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omot iz OPA/Al/PVC/Al folije

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

Pretisni omot iz hladno oblikovanega OPA/Al/PE + DES filma in Al folije: 7 in 14 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

Pretisni omot iz OPA/Al/PVC/Al folije: 7 in 14 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/10/01402/003, H/10/01402/005, H/10/01402/014, H/10/01402/016

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 1. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 2. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

27. 11. 2020