

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

1. IME ZDRAVILA

Emanera 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

Emanera 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Emanera 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

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

Emanera 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

Ena trda gastrorezistentna kapsula vsebuje 40 mg esomeprazola (v obliki magnezijevega esomeprazolata dihidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

	20 mg trde gastrorezistentne kapsule	40 mg trde gastrorezistentne kapsule
saharoza	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

20 mg:

Telo in pokrovček sta rahlo roza barve. Vsebina kapsule so bele do skoraj bele pelete.

40 mg:

Telo in pokrovček sta umazano roza barve. Vsebina kapsule so bele do skoraj bele pelete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Kapsule Emanera so indicirane za:

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB):

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa,
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni,
- simptomatsko zdravljenje GERB-a.

V kombinaciji z ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*:

- zdravljenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo z bakterijo *H. pylori*,
- preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo z bakterijo *H. pylori*.

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR):

- zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR,
- preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR, pri bolnikih s tveganjem.

Nadaljevanje intravenskega zdravljenja z esomeprazolom za preprečevanje ponovitve krvavitev iz razjed

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma

Mladostniki od 12 let dalje

Zdravljenje bolezní gastroezofagealnega refluksa (GERB)

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa,
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezní,
- simptomatsko zdravljenje bolezní gastroezofagealnega refluksa (GERB).

V kombinaciji z antibiotiki za zdravljenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Bolniki naj kapsule pogoltnejo cele z malo vode. Kapsul ne smejo žvečiti ali zdrobiti.

Bolniki, ki imajo težave s požiranjem, lahko kapsulo odprejo in pelete vmešajo v pol kozarca negazirane vode. Uporabiti smejo samo vodo, kakšna druga tekočina bi namreč lahko raztopila gastrorezistentno oblogo. Vodo s peletami naj popijejo takoj ali v 30 minutah. Kozarec naj sperejo s pol kozarca vode in tudi to popijejo. Pelet ne smejo žvečiti ali zdrobiti.

Za bolnike, ki ne morejo požirati, se lahko kapsulo odpre, in pelete vmeša v negazirano vodo, nastalo raztopino pa se jim da po gastríčni sondi. Pomembno je, da se izbrano brizgo in cevko prej testira (glejte poglavje 6.6).

Odrasli in mladostniki, stari 12 let in več

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB):

- *Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa*
40 mg enkrat na dan 4 tedne.
Za bolnike, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil, in za bolnike s stalnimi simptomi priporočamo dodatne 4 tedne zdravljenja.
- *Dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezní*
20 mg enkrat na dan.
- *Simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezní (GERB)*
20 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če simptomi po štirih tednih niso odpravljeni, naredite dodatne preiskave. Ko simptomi izginejo, lahko bolnik stanje uspešno nadzoruje z 20-mg odmerkom enkrat na dan. Odrasli lahko 20-mg odmerek enkrat na dan jemljejo tudi po potrebi. Bolnikom s tveganjem za nastanek želodčnega in duodenalnega ulkusa zaradi

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

zdravljenja z NSAR jemanja zdravila po potrebi za nadzor simptomov ne priporočamo.

Odrasli

V kombinaciji z ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe z bakterijo *H. pylori*:

- *Celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo z bakterijo H. pylori*
- *Preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo z bakterijo H. pylori.*
20 mg zdravila Emanera z 1 g amoksicilina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan 7 dni.

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z NSAR

- *Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR*
Običajni odmerek je 20 mg enkrat na dan. Zdravljenje traja 4 do 8 tednov.
- *Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR pri bolnikih s tveganjem*
20 mg enkrat na dan.

Nadaljevanje intravenskega zdravljenja z esomeprazolom za preprečevanje ponovitve krvavitev iz razjed

Po začetnem intravenskem zdravljenju za preprečevanje ponovitve krvavitev iz razjed je odmerek 40 mg enkrat na dan 4 tedne.

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma

Priporočeni začetni odmerek zdravila Emanera je 40 mg dvakrat na dan. Nato je treba odmerek prilagoditi posamezniku in zdravljenje nadaljevati, dokler obstajajo klinične indikacije. Na osnovi dostopnih kliničnih podatkov lahko bolezen pri večini bolnikov nadzorujete z odmerkom med 80 in 160 mg esomeprazola na dan. Če dnevni odmerek preseže 80 mg, ga razdelite na dva dela.

Mladostniki od 12 let dalje

Zdravljenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*

Pri izbiri primerne kombinacije zdravil, moramo upoštevati uradne nacionalne, regionalne in lokalne smernice glede bakterijske rezistence, trajanja zdravljenja (najpogosteje 7 dni, včasih tudi do 14 dni) in ustrezne uporabe zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij.

Zdravljenje mora nadzorovati specialist.

Priporočeno odmerjanje:

Teža	Odmerjanje
30 - 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Emanera 20 mg, amoksicilin 750 mg in klaritromicin 7.5 mg/kg telesne teže, vse dvakrat na dan, en teden.
> 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Emanera 20 mg, amoksicilin 1 g in klaritromicin 500 mg, vse dvakrat na dan, en teden.

Otroci, stari do 12 let

Ker ni podatkov o uporabi zdravila Emanera pri otrocih, mlajših od 12 let, ga pri njih ne smete uporabljati.

Motnje ledvičnega delovanja

Bolnikom z ledvično okvaro odmerka ni treba prilagajati. Bolnike s hudo ledvično okvaro je treba zaradi omejenih izkušenj zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

Motnje jetrnega delovanja

Bolnikom z blago do zmerno jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne smete preseči največjega odmerka, tj. 20 mg (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Starostnikom odmerka ni treba prilagajati.

Sušilna kapsula v vsebniku ni za uživanje!

4.3 Kontraindikacije

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

Esomeprazole se, tako kot drugih zaviralcev protonske črpalke, ne sme jemati sočasno z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Pri kakršnihkoli opozorilnih simptomih (npr. pri izrazitem nenamernem hujšanju, ponavljajočem se bruhanju, disfagiji, hematemizi ali meleni) in pri sumu želodčnega ulkusa ali potrjeni diagnozi želodčnega ulkusa morate najprej izključiti možnost malignega procesa, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z zdravilom Emanera ublažilo simptome in tako zakasnilo postavitev diagnoze.

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

Bolnikom, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba naročiti, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se značilnosti simptomov spremenijo. Pri predpisovanju esomeprazole za jemanje po potrebi je treba zaradi nihanja plazemskih koncentracij esomeprazole upoštevati posledice njegovega morebitnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili (glejte poglavje 4.5).

Pri predpisovanju esomeprazole za odpravo okužbe z bakterijo *H. pylori* je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh komponent kombinirane trojne terapije z drugimi zdravili. Klaritromicin je močan zaviralec encima CYP3A4, zato je treba pri trojni terapiji upoštevati kontraindikacije zanj in njegovo medsebojno delovanje pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki se presnavljajo prek encima CYP3A4, kot je npr. cisaprid.

Zaradi zdravljenja z inhibitorji protonske črpalke obstaja rahlo povečanje tveganje za okužbe prebavil, npr. z bakterijami vrste *Salmonella* in *Campylobacter*.

Sočasno jemanje esomeprazole in atazanavirja ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če presodite, da se kombinaciji esomeprazole in atazanavirja ne morete izogniti, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje v kombinaciji z zvišanjem odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja, pri čemer se odmerka esomeprazole 20 mg ne sme preseči.

Esomeprazol je zaviralec CYP2C19. Če uvajamo ali zaključujemo zdravljenje z esomeprazolom moramo pomisliti na možne interakcije z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Poročali so o interakciji med klopidogrelom in omeprazolom (glejte poglavje 4.5). Kliničen pomen te interakcije je nejasen. Zaradi previdnosti se naj esomeprazole in klopidogrela ne uporabljata sočasno.

Vpliv na laboratorijske teste

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

Večja koncentracija CgA lahko ovira preiskave za nevroendokrine tumorje. Da bi preprečili ta moteči vpliv, je treba zdravljenje z esomeprazolom začasno prekiniti vsaj pet dni pred meritvami CgA

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 dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšano telesno zalogo vitamina B₁₂ ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo tega vitamina.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki se z zaviralci protonske črpalke, kot je esomeprazol, zdravijo vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o hudi hipomagneziemiji. Lahko se pojavijo resni simptomi hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna aritmija, vendar se lahko začnejo neopazno in jih zato spregledamo. Pri večini bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke. Pri bolnikih, ki bodo verjetno potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pa poleg zaviralcev protonske črpalke jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je treba razmisliti o merjenju koncentracije magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in nato občasno med zdravljenjem.

Zlomi kolka, zapestja in hrbtenice

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če jih uporabljamo v velikih odmerkih in dolgo časa (več kot eno leto), lahko rahlo povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja ali hrbtenice, predvsem pri starejših bolnikih ali če obstajajo drugi znani dejavniki tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke za 10 do 40 % povečajo skupno tveganje za zlom. Delež tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki, pri katerih obstaja tveganje za osteoporozo, morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami in morajo zaužiti zadostne količine vitamina D in kalcija.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH-ja

Zaviranje izločanja želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom ali drugimi zaviralci protonske črpalke lahko zmanjša ali poveča absorpcijo zdravil, katerih absorpcija je odvisna od pH želodca. Kot pri uporabi drugih zdravil, ki zmanjšujejo kislost v želodcu, se lahko tudi med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil, kot so ketokonazol, itrakonazola in erlotinib, ter poveča absorpcija digoksina. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih preiskovancih biološko uporabnost digoksina povečalo za 10 % (do 30 % pri dveh od desetih preiskovancev). Toksičnost digoksina je bila opisana redko. Vendar pa je pri starejših bolnikih potrebna previdnost, kadar se uporabljajo veliki odmerki esomeprazola. V takšnih primerih je potrebno terapevtsko spremljanje koncentracije digoksina.

Poročajo o interakciji omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaze. Klinični pomen in mehanizem takih interakcij nista vedno znana. Povečan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Druge možne interakcije potekajo preko inhibicije CYP 2C19. Za atazanavir in nelfinavir pri sočasni uporabi z omeprazolom poročajo o njuni zmanjšani koncentraciji v serumu, zato sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

na dan) in 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja pri zdravih prostovoljcih je povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju (zmanjšanje AUC, C_{max} in C_{min} za približno 75 %). Povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg ni kompenziralo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Sočasno jemanje omeprazola (20 mg enkrat na dan) in 400 mg atazanavirja/ 100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih približno za 30 % zmanjšalo izpostavljenosti atazanavirju v primerjavi z izpostavljenostjo atazanavirju pri kombinaciji 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan brez omeprazola 20 mg enkrat na dan. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) je zmanjšalo AUC, C_{max} in C_{min} nelfinavirja za 36–39 % in povprečno AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega metabolita M8 za 75–92 %. Pri sakvinavirju (sočasno s ritonavirjem), poročajo o zvišanih koncentracijah v serumu (za 80–100 %) pri sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg enkrat na dan). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunavirju (sočasno z ritonavirjem) in amprenavirju (sočasno z ritonavirjem). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost amprenavirju (brez ali sočasno z ritonavirjem). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinavirju (sočasno z ritonavirjem). Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih lastnosti omeprazola in esomeprazola sočasna uporaba esomeprazola in atazanavirja ni priporočljiva, sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavirja pa je kontraindicirana.

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je glavni encim za presnovo esomeprazola. Pri kombiniranju esomeprazola z zdravili, ki se tudi presnavljajo prek CYP2C19, kot so diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin ipd., se plazemske koncentracije teh zdravil lahko povečajo. Če se to zgodi, je treba zmanjšati odmerke teh zdravil. To je treba še posebej upoštevati pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi. Sočasno jemanje 30 mg esomeprazola je pri bolnikih z epilepsijo povzročilo 45-odstotno zmanjšanje očistka substrata za CYP2C19, diazepama, sočasno jemanje 40 mg esomeprazola pa 13-odstotno povečanje najmanjše plazemske koncentracije fenitoina. Ob uvedbi ali ukinitvi esomeprazola priporočamo spremljanje plazemske koncentracije fenitoina. Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je največjo plazemsko koncentracijo vorikonazola, ki se tudi presnavlja prek encima CYP2C19, povečal za 15 %, AUC_t pa za 41 %.

Klinična preizkušanja na bolnikih, ki so poleg varfarina jemali še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi v ustreznem območju. Vendar pa so v pomarketinških raziskavah pri sočasnem jemanju poročali o posameznih primerih povečanega INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa), kar je bilo klinično pomembno. Zato je na začetku in na koncu sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom oziroma drugimi kumarinskimi derivati priporočljivo spremljati bolnikovo zdravstveno stanje.

Tako omeprazol kot esomeprazol sta zaviralca CYP2C19. V navzkrižni študiji je omeprazol v odmerkih po 40 mg pri zdravih osebah povečal C_{max} in AUC cilostazola za 18 % oz. 26 %, C_{max} in AUC enega njegovih aktivnih presnovkov pa za 29 % oz. 69 %.

Pri zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje 40 mg esomeprazola povzročilo 32-odstotno povečanje AUC in 31-odstotno podaljšanje razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) cisaprida brez bistvenega povečanja največje plazemske koncentracije cisaprida. Nekoliko podaljšal interval QTc, ki so ga opažali pri jemanju samega cisaprida, pa se ni dodatno podaljšal pri sočasnem jemanju esomeprazola in cisaprida (glejte tudi poglavje 4.4).

Učinek esomeprazola na farmakokinetiko amoksicilina in kinidina ni klinično pomemben.

Kratkotrajne študije, ki so ovrednotile sočasno jemanje esomeprazola in naproksena ali rofekoksiba, niso pokazale klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

V navzkrižnem kliničnem preskušanju so klopidoogrel (300 mg začetni odmerek, nato 75 mg/dan) sam

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

in z omeprazolom (80 mg ob istem času kot klopido-rel) dajali 5 dni. Izpostavljenost aktivnemu presnovku klopido-grela se je pri sočasnem dajanju klopido-grela in omeprazola zmanjšala za 46 % (dan1) oziroma 42 % (dan 5). Povprečno zaviranje agregacije trombocitov (IPA) je bilo pri sočasnem dajanju klopido-grela in omeprazola zmanjšano za 47 % (24 ur) oziroma 30 % (dan 5). V drugi študiji se je pokazalo, da dajanje klopido-grela in omeprazola ob različnih časih, ni preprečilo interakcije, ki je verjetno posledica zaviralnega učinka omeprazola na CYP2C19. Na podlagi opazovanj in kliničnih preskušanj poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic te PK/PD interakcije z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov.

Neznan mehanizem

Pri sočasni uporabi metotreksata z zaviralci protonske črpalke so pri nekaterih bolnikih poročali o povečani koncentraciji metotreksata. Pri dajanju velikih odmerkov metotreksata bo morda treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z esomeprazolom.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

Esomeprazol presnavljata encima CYP2C19 in CYP3A4. Sočasno jemanje esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan), je povzročilo podvojitev izpostavljenosti (AUC) esomeprazolu. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev encimov CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči podvojitev izpostavljenosti esomeprazolu. Vorikonazol, zaviralec encimov CYP2C19 in CYP3A4, je AUC_τ omeprazola povečal za 280 %. V omenjenih primerih prilagoditev ni bila potrebna. O prilagoditvi odmerka je treba razmisliti pri hudi jetrni okvari in dolgotrajnem zdravljenju.

Zdravila, ki so znani induktorji encima CYP2C19 in/ali encima CYP3A4 (kot sta rifampicin in šentjanževka), lahko zaradi povečanja presnove esomeprazola povzročijo zmanjšanje njegove serumske koncentracije.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Za zdravilo esomeprazol ni dovolj podatkov o nosečnicah, ki so mu bile izpostavljene. Iz podatkov o večjem številu nosečnic, ki so bile v epidemioloških študijah izpostavljene racematni mešanici omeprazola, niso razvidni vplivi na razvoj malformacij ali fetotoksični učinki. Študije na živalih z uporabo racematne mešanice niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda, na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Kljub temu morate biti pri predpisovanju esomeprazola nosečnicam previdni.

Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Študij pri doječih materah ni bilo, zato se zdravila Emanera v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Emanera nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preizkušanjih in med pomarketiško uporabo esomeprazola so ugotovili (ali sumili na) v nadaljevanju našete neželene učinke zdravila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka.

Neželeni učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine:

- zelo pogosti (≥ 1/10),
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10),
- občasni (≥ 1/1000 do < 1/100),

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, trombocitopenija	agranulocitoza, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, npr. povišana telesna temperatura, angioedem, anafilaktična reakcija/šok		
Presnovne in prehranske motnje		periferni edem	hiponatriemija		hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); huda hipomagneziemija je lahko povezana s hipokalciemijo
Psihiatrične motnje		nespečnost	agitacija, zmedenost, depresija	agresivnost, halucinacije	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, parestezija, somnolenca	motnje okusa		
Očesne bolezni			nejasen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtočlavlava			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bronhospazem		
Bolezni prebavil	trebušne bolečine, zaprtje, diareja, napenjanje, slabost/bruhanje	suha usta	stomatitis, gastrointestinalna kandidiaza		mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane vrednosti jetrnih encimov	hepatitis z zlatenico ali brez nje	jetrna odpoved, encefalopatija pri bolnikih z	

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

				obstoječo hudo prizadetostjo jeter	
Bolezni kože in podkožja		dermatitis, pruritus, izpuščaji, urtikarija	alopecija, preobčutljivost za svetlobo	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (<i>glejte poglavje 4.4</i>)	artralgija, mialgija	mišična slabost	
Bolezni sečil				intersticijski nefritis	
Motnje reprodukcije in dojk				ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			občutek slabosti, 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:

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

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem zdravila so omejene. Pri odmerku 280 mg so bili opisani gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni 80-mg odmerek esomeprazola ni povzročil nobenih težav. Specifičnega antidota ni. Večina esomeprazola se veže na plazemske beljakovine, zato ga z dializo ne moremo hitro odstraniti iz telesa. Kot velja tudi za vse druge primere prevelikega odmerjanja, mora biti zdravljenje simptomatsko, s splošnimi podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonске črpalke, oznaka ATC: A02BC05.

Esomeprazol je S-izomer omeprazola, ki zmanjša izločanje želodčne kisline prek posebnega mehanizma delovanja, saj deluje kot specifičen zaviralec protonске črpalke v parietalnih želodčnih celicah. R-izomer in S-izomer omeprazola imata podobno farmakodinamično delovanje.

Prijemališče in mehanizem delovanja

Esomeprazol je šibka baza, ki se koncentrira in pretvori v aktivno obliko v močno kislem okolju sekrecijskih kanalčkov parietalnih želodčnih celic, kjer zavira encim H^+K^+ -ATPazo, protonsko črpalko, in zavira tako bazalno kot stimulirano izločanje želodčne kisline.

Vpliv na izločanje želodčnega soka

Učinek esomeprazola po peroralnem odmerku 20 mg ali 40 mg nastopi v eni uri. Po večkratnih 20-mg odmerkih esomeprazola enkrat na dan v petih dneh se srednja največja vrednost izločene želodčne kisline, spodbujene s pentagastrinom, zmanjša za 90 %, če jo merimo peti dan 6 do 7 ur po odmerjanju zdravila.

Pri simptomatskih bolnikih z GERB je bil po petih dneh peroralnega odmerjanja 20 mg in 40 mg esomeprazola želodčni pH večji od 4 za 13 ur (srednja vrednost), po petih dneh peroralnega odmerjanja 40 mg esomeprazola pa za 17 ur (srednja vrednost) v 24-urnem razponu. Po 20-mg odmerku esomeprazola je bil želodčni pH več kot 4 pri 76 % bolnikov najmanj 8 ur, pri 54 % bolnikov najmanj 12 ur in pri 24 % bolnikov najmanj 16 ur. Ustrezni odstotki za 40 mg esomeprazola so bili 97 %, 92 % in 56 %.

Z uporabo AUC kot nadomestnega parametra za plazemsko koncentracijo so prikazali odvisnost zaviranja izločanja želodčne kisline od izpostavljenosti zdravilu.

Terapevtsko delovanje zaviranja izločanja želodčne kisline

Pri 40-mg odmerku esomeprazola se reflukсни ezofagitis pozdravi pri približno 78 % bolnikov po štirih tednih zdravljenja in pri 93 % bolnikov po osmih tednih zdravljenja.

En teden zdravljenja z 20 mg esomeprazola dvakrat na dan in ustrezno antibiotično terapijo je uspešno odpravilo okužbo z bakterijo *H. pylori* pri približno 90 % bolnikov.

Pri duodenalnih ulkusih brez zapletov po enotedenskem zdravljenju za odpravo okužbe z bakterijo *H. pylori* ni več potrebe po kasnejši monoterapiji z antisekrecijskimi zdravili za učinkovito celjenje ulkusa in odpravo simptomov.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom kontrolirani klinični študiji, v katero so bili vključeni bolniki z endoskopsko potrjenimi krvavitvami iz peptične razjede stopnje Forrest Ia (9 %), Ib (43 %), IIa (38 %) ali IIb (10 %), so bolniki naključno prejeli esomeprazol raztopino za infundiranje (n=375) ali placebo (n=389). Po endoskopski zaustavitvi krvavitve so bolniki 72 ur prejeli ali 80 mg esomeprazola v 30-minutni intravenski infuziji in nato stalno infuzija 8 mg na uro ali placebo. Po začetnih 72 urah so vsi bolniki v odprtem delu študije prejeli 40 mg esomeprazola v peroralni obliki, ki so ga za zaviranje izločanja kisline jemali 27 dni. Pogostost ponovnih krvavitev po treh dneh je bila 5,9 % v skupini, ki je bila zdravljena z esomeprazolom v primerjavi z 10,3 % v skupini, ki je prejela placebo. V času 30 dni po zdravljenju je bila pogostost ponovnih krvavitev v skupini, ki je bila zdravljena z esomeprazolom 7,7 % in 13,6 % v skupini, ki je prejela placebo.

Drugi učinki, povezani z zaviranjem izločanja želodčne kisline

Med zdravljenjem z antisekrecijskimi zdravili se kot odgovor na zmanjšano izločanje želodčne kisline poveča serumska koncentracija gastrina. Zaradi zmanjšane kislosti v želodcu pride do povišanih

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

vrednosti kromogranina A (CgA).

Pri nekaterih bolnikih so pri dolgotrajnem zdravljenju z esomeprazolom opažali povečano število celic ECL (celice, podobne enterokromafinim celicam), kar bi lahko bilo povezano s povečano serumsko koncentracijo gastrina.

Poročali so, da se pri dolgotrajnem zdravljenju z antisekrecijskimi zdravili nekoliko pogosteje pojavljajo želodčne glandularne ciste. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline. So benigne in kaže, da so tudi reverzibilne.

Zmanjšanje želodčne aktivnosti zaradi kateregakoli vzroka, vključno z uporabo zaviralcev protonske črpalke, ima za posledico večje število bakterij v želodcu - gre za bakterije, ki so normalno prisotne v gastrointestinalnem traktu. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih infekcij, npr. z bakterijami vrste *Salmonella* in *Campylobacter*, pri hospitaliziranih bolnikih pa morda tudi s *Clostridium difficile*.

V dveh študijah z ranitidinom kot aktivno primerjavo je bil učinek esomeprazola na zdravljenje želodčnega ulkusa večji pri bolnikih, ki so jemali NSAR; vključno s tistimi, ki so selektivna za COX-2.

V dveh študijah s placebom kot primerjavo je bil učinek esomeprazola na preprečevanje želodčnega in duodenalnega ulkusa večji pri bolnikih, ki so jemali NSAR (starost več kot 60 let in/ali ulkus v anamnezi); vključno s tistimi, ki so selektivna za COX-2.

Pediatrična populacija

V študiji pri pediatričnih bolnikih z GERB (starih < 1 do 17 let), ki so se dolgotrajno zdravili z zaviralci protonske črpalke, se je pri 61 % otrok pojavila blažja oblike hiperplazije želodčnih celic ECL brez znanega kliničnega pomena ter brez pojava atrofičnega gastritisa ali karcinoidnih tumorjev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Esomeprazol ni stabilen v kislem okolju in se jemlje peroralno v obliki gastrorezistentnih zrnč. Stopnja njegove *in vivo* pretvorbe v R-izomer je zanemarljiva. Absorpcija esomeprazola je hitra, največjo plazemsko koncentracijo doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju odmerka. Njegova absolutna biološka uporabnost po enem 40-mg odmerku je 64-odstotna, po večkratnih odmerkih enkrat na dan se poveča na 89 %, ustrezni vrednosti za 20 mg esomeprazola pa sta 50 % in 68 %. Navidezni volumen porazdelitve v stacionarnem stanju pri zdravih preiskovancih je približno 0,22 l/kg telesne mase. 97 % esomeprazola se veže na plazemske beljakovine.

Hrana zakasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to ne vpliva bistveno na njegovo delovanje na kislost želodčne vsebine.

Presnova in izločanje

Esomeprazol se v celoti presnavlja prek citokromskega sistema P450 (CYP). Njegova presnova je odvisna predvsem od polimorfne oblike encima CYP2C19, ki je odgovoren za tvorbo hidroksi- in demetiliranih presnovkov esomeprazola, preostali del pa je odvisen od drugega encima, CYP3A4, ki je odgovoren za tvorbo esomeprazol sulfona, glavnega presnovka esomeprazola v plazmi.

Spodaj navedeni parametri veljajo predvsem za farmakokinetiko esomeprazola pri posameznikih s funkcionalnim encimom CYP2C19, ki v veliki meri presnavljajo esomeprazol.

Celotni plazemski očistek esomeprazola po enkratnem odmerku je približno 17 l/h, po večkratnih

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

odmerkih pa približno 9 l/h. Plazemski razpolovni čas izločanja po večkratnih odmerkih enkrat na dan je približno 1,3 ure. Farmakokinetiko esomeprazola so proučevali pri odmerkih do 40 mg dvakrat na dan. AUC se poveča pri večkratnih odmerkih esomeprazola. Povečanje je odvisno od odmerka in je večje kot z odmerkom sorazmerno povečanje AUC po večkratnih odmerkih. Opisana odvisnost AUC od časa in odmerka je posledica zmanjšanja tako učinka prvega prehoda skozi jetra kot sistema očistka esomeprazola, ki ga verjetno povzroči zaviranje encima CYP2C19 z esomeprazolom in/ali njegovim sulfonskim presnovkom. Esomeprazol se med posameznimi odmerki v celoti izloči iz plazme in pri odmerjanju enkrat na dan ne kaže težnje po kopičenju v telesu.

Glavni presnovki esomeprazola nimajo nobenega vpliva na izločanje želodčne kisline. Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči s sečem v obliki presnovkov, preostali del pa se izloči z blatom. V seču najdemo manj kot 1 % osnovne učinkovine.

Posebne skupine bolnikov

Približno $2,9 \pm 1,5$ % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19 in zdravilo slabo presnavlja. Pri teh posameznikih presnovo esomeprazola verjetno katalizira predvsem CYP2A4. Po večkratnih 40-mg odmerkih esomeprazola enkrat na dan je bila srednja vrednost AUC približno 100 % večja pri preiskovancih, ki zdravilo slabo presnavljajo, kot pri tistih, ki imajo funkcionalni encim CYP2C19 in torej v veliki meri presnovijo esomeprazol. Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so se povečale za približno 60 %. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Presnova esomeprazola ni bistveno spremenjena pri starostnikih (71–80 let).

Po enkratnem 40-mg odmerku esomeprazola je srednja vrednost AUC za približno 30 % večja pri ženskah kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan ni vidnih razlik med spoloma. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Bolniki z oslABLJENIM delovanjem organov

Presnova esomeprazola je lahko zmanjšana pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami jetrnega delovanja. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudimi motnjami jetrnega delovanja, kar povzroči podvojitve AUC esomeprazola. Zato pri bolnikih s hudimi motnjami jetrnega delovanja ne smete preseči največjega odmerka 20 mg esomeprazola.

Pri odmerjanju enkrat na dan esomeprazol in njegovi glavni presnovki ne kažejo težnje po kopičenju v telesu.

Pri bolnikih z oslABLJENIM ledvičnim delovanjem študij niso izvedli. Presnovki esomeprazola se izločajo skozi ledvice, osnovna učinkovina pa ne, zato ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola pri bolnikih z ledvično okvaro spremenjena.

Pediatrična uporaba

Mladostniki od 12 do 18 let:

Po večkratnih 20-mg in 40-mg odmerkih esomeprazola sta bila AUC in čas, ki je potreben za doseganje največje plazemske koncentracije (t_{max}) obeh odmerkov esomeprazola, pri mladostnikih, starih od 12 do 18 let, podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične premostitvene študije, narejene na osnovi običajnih študij toksičnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja pri ponavljajočih se odmerkih zdravila, ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Raziskave kancerogenosti pri podganah z omeprazolom 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

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

kislina, in jih opazamo po dolgotrajnem dajanju zaviralcev izločanja želodčne kisline podganam.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro kapsule (pelete):

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

Ovojnica kapsule:

želatina
titanov dioksid (E171)
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 + PE folije
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.

HDPE vsebnik

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot (OPA/Al/PE + DES film/Al + PE folija): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

Pretisni omot (OPA/Al/PVC/Al folija): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

HDPE vsebnik z zaporko iz PP in s sušilnim sredstvom: 98 trdih gastrorezistentnih kapsul in sušilna

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

kapsula, v škatli. Sušilna kapsula v vsebniku ni za uživanje!

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.

Uporaba s pomočjo gastrične sonde:

1. Vsebino kapsule stresite v brizgo, nato dodajte 25 ml vode in 5 ml zraka. V nekatere cevke je treba dodati 50 ml vode, da se prepreči zamašitev.
2. Brizgo takoj pretresite, da se granule v suspenziji enakomerno razporedijo.
3. Obrnite jo tako, da bo nastavek obrnjen navzgor, in preverite, ali se je morda zamašila.
4. Brizgo pritrdite na cevko. Pri tem jo držite v istem položaju (z navzgor obrnjenim nastavkom).
5. Brizgo pretresite in jo namestite tako, da bo nastavek obrnjen navzdol. V cev takoj vbrizgajte 5 do 10 ml zdravila. Po koncu injiciranja brizgo obrnite in pretresite (nastavek mora biti obrnjen navzgor, da se prepreči zamašitev).
6. Brizgo obrnite tako, da bo nastavek spodaj, in v cev takoj vbrizgajte naslednjih 5 do 10 ml zdravila. Postopek ponavljajte, dokler brizga ni prazna.
7. Brizgo ponovno napolnite s 25 ml vode in 5 ml zraka. Po potrebi ponovite postopek, opisan v 5. točki, ter tako odstranite usedlino, ki je ostala v brizgi. Za čiščenje nekaterih cevi je potrebnih 50 ml vode.

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

20 mg:

2 x 7 tablet v pretisnem omotu iz OPA/Al/PE + DES filma in Al + PE folije: 5363-I-1109/10

4 x 7 tablet v pretisnem omotu iz OPA/Al/PE + DES filma in Al + PE folije: 5363-I-1110/10

2 x 7 kapsul v pretisnem omotu iz OPA/Al/PVC/Al folije: 5363-I-1015/12

4 x 7 kapsul v pretisnem omotu iz OPA/Al/PVC/Al folije: 5363-I-1016/12

40 mg:

2 x 7 tablet v pretisnem omotu iz OPA/Al/PE + DES filma in Al + PE folije: 5363-I-1111/10

4 x 7 tablet v pretisnem omotu iz OPA/Al/PE + DES filma in Al + PE folije: 5363-I-1112/10

2 x 7 kapsul v pretisnem omotu iz OPA/Al/PVC/Al folije: 5363-I-1017/12

4 x 7 kapsul v pretisnem omotu iz OPA/Al/PVC/Al folije: 5363-I-1018/12

1.3.1	Esomeprazole	SI
SPC, Labeling and Package Leaflet	gastro-resistant capsules, -- 20, 40 mg, -	

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve dovoljenja: 03. 06. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12. 06. 2013