

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Sempra 20 mg trde gastrorezistentne kapsule
Sempra 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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	28,46–32,56 mg	56,93–65,11 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. Velikost kapsule: št. 3.

40 mg: telo in pokrovček sta umazano roza barve, vsebina kapsule so bele do skoraj bele pelete. Velikost kapsule: št. 1.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Kapsule Sempra so indicirane za:

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 ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe s *Helicobacter pylori* in

- celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*.

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

Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

protivnetnimi zdravili pri bolnikih s tveganjem.

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Mladostniki od 12 let dalje

Zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB)

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

Odrasli in mladostniki stari 12 let in več

Zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB):

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
40 mg enkrat na dan 4 tedne.
Za bolnike, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil, ali ki imajo stalne simptome, priporočamo dodatne 4 tedne zdravljenja.
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni
20 mg enkrat na dan.
- simptomatsko zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB)
20 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če po štirih tednih ne uspete odpraviti simptomov, bodo pri bolniku potrebne dodatne preiskave. Ko simptomi prenehajo, jih lahko bolnik kasneje uspešno nadzoruje z odmerkom 20 mg enkrat na dan. Odrasli lahko odmerek 20 mg enkrat na dan jemljejo tudi po potrebi. Bolnikom s tveganjem za nastanek želodčnega in duodenalnega ulkusa zaradi zdravljenja z NSAR, se jemanje zdravila po potrebi za nadaljnji nadzor simptomov ne priporoča.

Odrasli

V kombinaciji z ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe s *Helicobacter pylori* in

- celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*.
20 mg zdravila Sempra, 1 g amoksicilina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan v obdobju 7 dni.

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

Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili: običajni odmerek je 20 mg enkrat na dan, zdravljenje pa traja 4–8 tednov.

Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri bolnikih s tveganjem: 20 mg enkrat na dan.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

40 mg enkrat na dan 4 tedne za preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja.

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Priporočen začetni odmerek je 40 mg zdravila Sempra dvakrat na dan. Odmerek je potrebno nato prilagoditi posamezniku in nadaljevati z zdravljenjem dokler obstajajo klinične indikacije. Na osnovi dostopnih kliničnih podatkov, lahko bolezen pri večini bolnikov nadzorujemo z odmerkom esomeprazola med 80 in 160 mg dnevno. Če dnevni odmerek preseže 80 mg, ga je potrebno razdeliti in dati dvakrat dnevno.

Pediatrična populacija

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: Sempra 20 mg, amoksisicilin 750 mg in klaritromicin 7.5 mg/kg telesne teže, vse dvakrat na dan, en teden.
> 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Sempra 20 mg, amoksisicilin 1 g in klaritromicin 500 mg, vse dvakrat na dan, en teden.

Otroci stari do 12 let

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

Bolniki z okvaro ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro morate take bolnike zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne smete preseči največjega odmerka 20 mg (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sušilna kapsula v vsebniku ni za uživanje!

Način uporabe

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

Bolniki, ki imajo težave pri požiranju, lahko kapsulo odprejo in vsebino kapsule vmešajo v pol kozarca negazirane vode. Pri tem ne smejo piti nobene druge tekočine, saj bi ta lahko raztopila

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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.

Bolnikom, ki ne morejo požirati, se lahko vsebino odprte kapsule vmeša v negazirano vodo in se jim jo da po gastrični sondi. Pomembno je, da je ustreznost izbrane brizge in cevke skrbno testirana (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavirja ni dovoljena (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru kakršnihkoli opozorilnih simptomov (npr. izrazitega nenamernega hujšanja, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na želodčni ulkus ali potrjeni diagnozi želodčnega ulkusa morate najprej izključiti možnost malignega obolenja, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z zdravilom Esmep ublažilo simptome in zakasnilo postavitev diagnoze.

Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju (še posebno tistih, ki se zdravijo več kot 1 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 esomeprazola za jemanje po potrebi je treba upoštevati posledice morebitnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi nihanja plazemskih koncentracij esomeprazola (glejte poglavje 4.5).

Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo okužbe s *Helicobacter pylori* je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh komponent kombinirane trojne terapije z drugimi zdravilnimi učinkovinami. 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, kakor je npr. cisaprid.

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih infekcij, npr. z bakterijami vrste *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavirja ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavira in zaviralca protonske črpalke ni mogoče izogniti, sta priporočljiva natančen klinični nadzor ter povečanje odmerka atazanavira na 400 mg s 100 mg ritonavira, pri čemer naj ne bi presegli odmerka esomeprazola 20 mg.

Zdravilo Sempra lahko tako, kot ostala zdravila, ki spadajo med zaviralce kisline, zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamin), zaradi hipo- ali aklorhidrije. To je potrebno upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi zalogami ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19. Na začetku ali koncu zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Poročali so o medsebojnem delovanju klopidozola in omeprazola (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja je negotov. Zaradi previdnosti se sočasna uporaba esomeprazola in klopidozola odsvetuje.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Zaviralci protonске črpalke, še posebej če se uporabljajo v visokih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice predvsem pri starejših bolnikih ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke povečajo splošno tveganje za zlom za kar 10 – 40 %. Deloma je to povečanje lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti oskrbovani skladno z veljavnimi kliničnimi smernicami in morajo imeti zadosten vnos vitamina D in kalcija.

Vpliv na laboratorijske teste

Zvišane vrednosti kromogranina A (CgA) lahko ovirajo preiskave za diagnostiko nevroendokrinih tumorjev. Da bi preprečili to medsebojno delovanje, je treba zdravljenje z esomeprazolom začasno ustaviti vsaj pet dni, preden se opravijo meritve ravni CgA.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonске črpalke, kot je esomeprazol, 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 ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonске črpalke. Pri bolnikih za katere je verjetno, da bodo potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce protonске črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je potrebno razmisliti o spremljanju ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonске črpalke in občasno med zdravljenjem.

Posebne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

Zdravilo Sempra 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

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravilnih učinkovin

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH

Zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline, med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonске črpalke, lahko zmanjša ali poveča absorpcijo drugih zdravil, če pH vrednost želodčne vsebine vpliva na njihovo absorpcijo. Kot pri uporabi drugih zdravil, ki zmanjšujejo kislost v želodcu, se lahko tudi med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil, kot so ketokonazol, itrakonazol in erlotinib, absorpcija digoksina pa se lahko poveča. Med sočasnim zdravljenjem z omeprazolom (20 mg dnevno) in digoksinom se pri zdravih osebah biološka uporabnost digoksina poveča za 10 % (pri dveh osebah od desetih za do 30 %). O toksičnih učinkih digoksina so poročali redko. Vendar je pri dajanju velikih odmerkov esomeprazola starejšim bolnikom potrebna previdnost. V tem primeru je treba uvesti 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 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

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirjem in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinavirju (ob sočasnem zdravljenju 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.

Zdravilne učinkovine, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je poglavitni encim za presnovo esomeprazola. Zato so pri kombiniranju esomeprazola z zdravilnimi učinkovinami, ki jih tudi presnavlja CYP2C19, npr. diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom ipd., lahko plazemske koncentracije teh zdravilnih učinkovin povečane in bo morda potrebno zmanjšanje njihovega odmerka. To je treba še posebej upoštevati pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi. Sočasno jemanje 30 mg esomeprazola je povzročilo 45 % zmanjšanje očistka substrata za CYP2C19, diazepama, sočasno jemanje 40 mg esomeprazola pa 13 % povečanje najmanjše plazemske koncentracije fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Priporočamo spremljanje plazemske koncentracije fenitoina ob uvedbi ali ukinitivi esomeprazola. Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal C_{max} in AUC_τ vorikonazola (substrat encima CYP2C19) za 15 % oz. 41 %.

Klinična preskušanja na bolnikih, ki so poleg varfarina prejemali še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi v ustreznem območju. Vendar pa so v postmarketinških raziskavah pri sočasni uporabi poročali o posameznih primerih povečanega INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa), ki je bilo klinično pomembno. Zato je ob začetku in koncu sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom oziroma drugimi kumarinskimi derivati priporočljivo spremljanje bolnika.

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 % povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) in 31 % podaljšanje razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) cisaprida brez bistvenega povečanja največje plazemske koncentracije cisaprida. Nekoliko podaljšan interval Q-Tc, ki so ga opažali pri jemanju samega cisaprida, pa ni bil dodatno podaljšan pri sočasnem jemanju esomeprazola in cisaprida (glejte tudi poglavje 4.4).

Esomeprazol nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amoksicilina ali kinidina.

Študije, ki so ovrednotile sočasno uporabo esomeprazola z naproksenom ali rofekoksibom, med kratkotrajnimi študijami niso pokazale klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

V navzkrižni klinični študiji so 5 dni uporabljali klopidogrel (polnilni odmerek 300 mg in nato odmerek 75 mg dnevno) samostojno in z omeprazolom (80 mg sočasno s klopidogrelom). Pri sočasni uporabi klopidogrela in omeprazola se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za 46 % (prvi dan) oziroma za 42 % (peti dan). Pri sočasni uporabi klopidogrela in omeprazola se je povprečna vrednost zaviranja agregacije trombocitov zmanjšala za 47 % (po 24 urah) oziroma za 30 % (peti dan). V drugi študiji se je izkazalo, da uporaba klopidogrela in omeprazola ob različnih časih ni preprečila njunega medsebojnega delovanja, ki je verjetno posledica zaviralnega učinka omeprazola na encim CYP2C19. Iz opazovalnih in kliničnih študij so poročali o neskladnih podatkih o kliničnih

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

posledicah tega farmakokinetičnega oz. farmakodinamičnega medsebojnega delovanja z vidika večjih kardiovaskularnih 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 zdravilnih učinkovin 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 CYP2C19 in CYP3A4 lahko več kot podvoji izpostavljenosti esomeprazolu. Vorikonazol, inhibitor CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC_r omeprazola za 280 %. V nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka ni potrebna. O prilagoditvi odmerka je potrebno razmisliti v primeru hude jetrne okvare in v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za esomeprazol ni dovolj kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki o večjem številu nosečnic, ki so bile v epidemioloških študijah izpostavljene racematni zmesi omeprazola, niso pokazali učinkov na razvoj malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Raziskave na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Raziskave na živalih z uporabo racematne mešanice niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Kljub temu morate biti pri predpisovanju esomeprazola nosečim ženskam previdni.

Dojenje

Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Raziskav pri doječih materah ni bilo, zato zdravila Sempra ne smete predpisovati v obdobju dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Opazili niso nobenih učinkov.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih in med postmarketinško uporabo esomeprazola so ugotovili (ali sumili na) naslednje neželene učinke zdravila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti:

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- zelo redki ($< 1/10.000$),
- neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Redki: levkopenija, trombocitopenija
Zelo redki: agranulocitoza, pancitopenija

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem, anafilaktična reakcija/šok

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: periferni edem
Redki: hiponatriemija
Neznana: hipomagneziemija (glejte poglavje *Posebna opozorila in previdnostni ukrepi* (4.4)); huda hipomagneziemija je lahko povezana s hipokalciemijo

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost
Redki: agitacija, zmedenost, depresija
Zelo redki: agresivnost, halucinacije

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol
Občasni: omotica, parestezija, somnolenca
Redki: motnje okusa

Očesne bolezni

Redki: nejasen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vrtočlavica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: bronhospazem

Bolezni prebavil

Pogosti: trebušne bolečine, zaprtje, diareja, napenjanje, navzea /bruhanje
Občasni: suha usta
Redki: stomatitis, gastrointestinalna kandidiaza
Neznana: Mikroskopski kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povečane vrednosti jetrnih encimov
Redki: hepatitis z zlatenico ali brez nje
Zelo redki: jetrna odpoved, encefalopatija pri bolnikih z obstoječo hudo prizadetostjo jeter

Bolezni kože in podkožja

Občasni: dermatitis, pruritus, izpuščaj, urtikarija
Redki: alopecija, občutljivost za svetlobo
Zelo redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
Redki: artralgiya, mialgiya
Zelo redki: mišična slabost

Bolezni sečil

Zelo redki: intersticijski nefritis

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: 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: 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

Simptomi

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem zdravila so omejene. Pri odmerku 280 mg so opisani gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni odmerek 80 mg esomeprazola ni povzročil nobenih težav.

Zdravljenje

Specifičnega antidota ni. Esomeprazol se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in ga torej z dializo ne moremo hitro odstraniti iz telesa. Kakor velja tudi za vse druge primere prevelikega odmerjanja, mora biti zdravljenje simptomatsko, s splošnimi podpornimi ukrepi.

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 posebnega mehanizma delovanja, saj deluje kot specifičen zaviralec protonske črpalke v parietalnih želodčnih celicah. R-izomer in S-izomer omeprazola imata podobno farmakodinamsko delovanje.

Mehanizem delovanja

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

Farmakodinamični učinki

Vpliv na izločanje želodčnega soka

Učinek esomeprazola po peroralnem odmerku 20 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 po stimulaciji s pentagastrinom zmanjša za 90 %, če jo merimo peti dan 6 do 7 ur po odmerjanju zdravila.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 odmerku 20 mg esomeprazola je bil želodčni pH nad 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 odmerku 40 mg esomeprazola se refluksni 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 s *H. pylori* pri približno 90 % bolnikov.

Pri duodenalnih ulkusih brez zapletov po enotedenskem zdravljenju za odpravo okužbe s *H. pylori* ni več potrebe po kasnejši monoterapiji z antisekretornimi zdravilnimi učinkovinami za učinkovito celjenje ulkusa in odpravo simptomov.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični raziskavi so sodelovali bolniki z endoskopsko potrjeno krvavitvijo iz peptičnega ulkusa (9% bolnikov je bilo karakteriziranih po Forrestu v Ia, 43% v Ib, 38% v IIa in 10 % v IIb). Bolnike so naključno razporedili v dve skupini, tako da so prejeli raztopino esomeprazola za infundiranje (n=375) ali placebo (n=389). Po opravljeni endoskopski hemostazi so bolniki prejeli intravensko infuzijo 80 mg esomeprazola v obdobju 30 min, kateri je sledila neprekinjena infuzija esomeprazola 8 mg/uro ali placebo 72 ur. Po začetnih 72 urah zdravljenja so za zaviranje izločanja želodčne kisline vsi bolniki v odprtem delu raziskave prejeli esomeprazol 40 mg peroralno 27 dni. V 3 dneh se je krvavitev ponovila pri 5,9 % bolnikov, ki so prejeli raztopino esomeprazol, v primerjavi z 10,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V 30 dneh po zdravljenju je prišlo do ponovne krvavitve pri 7,7 % bolnikov, ki so prejeli esomeprazol v primerjavi s 13,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Drugi učinki, povezani z zaviranjem izločanja želodčne kisline

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravilnimi učinkovinami se zviša serumska koncentracija gastrina v odgovor na zmanjšano izločanje želodčne kisline. Zaradi zmanjšane kislosti v želodcu pride do povišanih vrednosti kromogranina A (CgA).

Pri nekaterih bolnikih so pri dolgotrajnem zdravljenju z esomeprazolom opazili povečano število celic ECL (celic, podobnih enterokromafinim celicam), ki bi lahko bilo povezano z zvišano serumsko koncentracijo gastrina.

Poročali so, da se pri dolgotrajnem zdravljenju z antisekretornimi zdravilnimi učinkovinami želodčne žlezne ciste pojavljajo z nekoliko večjo pogostostjo. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline. So benigne in kaže, da so tudi reverzibilne.

Zmanjšanje vsebnosti želodčne kisline zaradi različnih razlogov, vključno z uporabo zaviralcev protonske črpalke, poveča število želodčnih bakterij, ki so normalno prisotne v gastrointestinalnem traktu. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih infekcij, npr. s *Salmonello* in *Campylobacter*, pri hospitaliziranih bolnikih pa morda tudi s *Clostridium difficile*.

V dveh študijah z ranitidinom kot aktivno primerjavo je esomeprazol imel boljši učinek na zdravljenje želodčnega ulkusa pri bolnikih, ki uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s tistimi, ki

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

so selektivna za COX-2.

V dveh študijah s placebom kot primerjavo je esomeprazol imel boljši učinek na preprečevanje želodčnega in duodenalnega ulkusa pri bolnikih, ki uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila (starost > 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 pretvorbe v R-izomer *in vivo* je zanemarljiva. Absorpcija esomeprazola je hitra, največjo plazemsko koncentracijo doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju odmerka. Njegova absolutna biološka razpoložljivost po enem 40 mg odmerku je 64 % in se poveča na 89 % po večkratnih odmerkih enkrat na dan, ustrezni vrednosti za 20 mg esomeprazola pa sta 50 % in 68 %. Navidezni volumen porazdelitve v ravnotežnem stanju pri zdravih preiskovancih je približno 0,22 l/kg telesne teže. Esomeprazol se v 97 % veže na plazemske beljakovine.

Hrana zakasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to nima bistvenega učinka na njegovo delovanje na kislost želodčne vsebine.

Biotransformacija in izločanje

Esomeprazol se v celoti presnovi prek citokromskega sistema P450 (CYP). Poglavitni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfne oblike CYP2C19, ki je odgovorna za tvorbo hidroksi in demetiliranih presnovkov esomeprazola, preostali del pa je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4, ki je odgovorna za tvorbo esomeprazol sulfona, poglavitnega 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 je približno 17 l/h po enkratnem odmerku in približno 9 l/h po večkratnih odmerkih. Plazemski razpolovni čas izločanja je približno 1,3 h po večkratnih odmerkih enkrat na dan. Farmakokinetiko esomeprazola so preučevali pri odmerkih do 40 mg dvakrat na dan. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) se poveča pri večkratnih odmerkih esomeprazola. To 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 systemskega 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.

Poglavitni 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

Starejši

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

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Po enkratnem 40 mg odmerku esomeprazola je srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času 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.

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, kar povzroči podvojitve površine pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola po času. Zato pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter ne smete preseči največjega odmerka 20 mg esomeprazola. Pri odmerjanju enkrat na dan esomeprazol in njegovi poglavitni presnovki ne kažejo težnje po kopičenju v telesu.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic ni bilo raziskav. Ker se presnovki esomeprazola izločajo prek ledvic, osnovna učinkovina pa ne, ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola spremenjena pri bolnikih z ledvično okvaro.

Ostale posebne skupine bolnikov

Približno 2,9 ± 1,5 % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19; imenujemo jih slabi metabolizatorji. Pri teh posameznikih presnovo esomeprazola verjetno katalizira predvsem CYP2A4.

Po večkratnih odmerkih 40 mg esomeprazola enkrat na dan je bila srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času približno 100 % večja pri preiskovancih, ki zdravilo slabo presnavljajo, kot pri tistih, ki imajo funkcionalen encim CYP2C19 in esomeprazol torej presnovijo v veliki meri. Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so se zvišale za približno 60 %. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Pediatrična populacija

Mladostniki 12 - 18 let:

Po večkratnih odmerkih 20 mg in 40 mg esomeprazola je bila skupna izpostavljenost (AUC) in čas potreben za doseg maksimalne 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 uporabo racematne mešanice 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 opažamo 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)

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

makrogol
 smukec (E553b)
 težki magnezijev subkarbonat
 polisorbat 80 (E433)
 30-odstotna disperzija kopolimera (1 : 1) metakrilne kisline in etilakrilata

Ovojnica kapsule:

želatina (E441)
 titanov dioksid (E171)
 rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti/HDPE vsebnik: 2 leti.

HDPE vsebnik: Po prvem odprtju vsebnika je zdravilo uporabno še 6 mesecev.

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.

HDPE vsebnik

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
 Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz hladno oblikovanega OPA/Al/PE + DES filma in Al folije: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

Pretisni omot iz OPA/Al/PVC/Al folije: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

Vsebnik (HDPE), zaporka (PP) s sušilnim sredstvom: 98 trdih gastrorezistentnih kapsul in sušilna 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. Kapsulo odprite in vsebino stresite v brizgo, nato pa dodajte približno 25 ml vode in približno 5 ml zraka. V nekatere sonde je treba dodati 50 ml vode, da se prepreči zamašitev cevi.
2. Brizgo je treba takoj začeti pretresati, da se pelete enakomerno razporedijo v suspenziji.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

3. Primate brizgo in jo obrnite ter preverite, da se ni zamašila.
4. Brizgo pritrdite na cev; pri tem pa brizgo držite v istem položaju (z nastavkom, usmerjenim navzgor).
5. Pretresite brizgo in jo namestite tako, da je nastavek usmerjen navzdol. V cev takoj vbrizgajte 5 do 10 ml. Po koncu injiciranja brizgo obrnite in pretresite (brizgo je treba držati tako, da je nastavek usmerjen navzgor; tako se prepreči njena zamašitev).
6. Brizgo obrnite tako, da bo nastavek spodaj in v cev takoj vbrizgajte naslednjih 5 do 10 ml. Postopek ponavljajte, dokler se brizga ne izprazni.
7. Brizgo napolnite s 25 ml vode in 5 ml zraka in po potrebi ponovite postopek, opisan v 5. točki, ter tako odstranite usedlino, ki je ostala v brizgi. Za čiščenje nekaterih sond 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

H/10/01402/001-050

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 4. 1. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 23.02.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

15.01.2015