

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

1. IME ZDRAVILA

Faras 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

Faras 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

1 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
saharozna	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.

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 Faras so indicirane za:

Zdravljenje bolezní gastroezofagealnega refluksa (GERB):

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

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri bolnikih s tveganjem.

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Pediatrična populacija

Mladostniki od 12. leta naprej

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 antibiotikom za zdravljenje razjede dvanajstnika, ki jo povzroči *Helicobacter pylori*

4.2 Odmerjanje in 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 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 gastríčni sondi. Pomembno je, da je ustreznost izbrane brizge in cevke skrbno testirana. (glejte poglavje 6.6).

Odrasli in mladostniki stari 12 let in več

Zdravljenje bolezní 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 bolezní
20 mg enkrat na dan.
- simptomatsko zdravljenje bolezní 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

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 Faras, 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.

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 Faras 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 esomeprazole 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. leta naprej

Zdravljenje razjede dvanajstnika, ki jo povzroči *Helicobacter pylori*

Pri izbiri ustreznega kombiniranega zdravljenja bi bilo treba upoštevati uradne nacionalne, regionalne in lokalne smernice glede bakterijske rezistence, trajanja zdravljenja (najpogosteje 7 dni, včasih pa tudi do 14 dni), ter ustrezno uporabo protibakterijskih zdravil. Zdravljenje mora nadzirati specialist.

Priporočeno odmerjanje je:

Teža	Odmerjanje
30 - 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: zdravilo Faras 20 mg, amoksicilin 750 mg in klaritromicin 7.5 mg/kg telesne mase so vsi skupaj dani dvakrat dnevno, en teden.
> 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: zdravilo Faras 20 mg, amoksicilin 1 g in klaritromicin so vsi skupaj dani dvakrat dnevno, en teden.

Otroci stari do 12 let

Zdravila Faras se ne sme uporabljati za zdravljenje otrok mlajših od 12 let, ker o tem ni podatkov.

Motnje delovanja 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).

SmPCPIL014237/4	06.10.2010 – Updated: 3.5.2013	Page 3 of 15
-----------------	--------------------------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Motnje delovanja 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).

Starejši

Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Sušilna kapsula v vsebniku ni za uživanje!

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost za esomeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli pomožno snov navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavira 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 procesa, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z zdravilom Faras 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.

Zaviralci protonske črpalke, zlasti kadar so uporabljeni v visokih odmerkih in dlje časa (>1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših bolnikih ali ob prisotnosti drugih prepoznanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za 10–40 odstotkov. Določen del tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo prejemati ustrezno zdravljenje v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami, poskrbeti pa morajo tudi za zadosten vnos vitamina D in kalcija.

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*, *Campylobacter* in *Clostridium difficile*. (glejte poglavje 5.1).

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavira ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če presodite, da se kombinaciji esomeprazola in atazanavira ne morete izogniti, je priporočljivo skrbno klinično

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

spremljanje v kombinaciji z zvišanjem odmerka atazanavira na 400 mg s 100 mg ritonavira, pri čemer naj ne bi preseгли odmerka esomeprazola 20 mg.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19, zato je treba ob začetku ali zaključku zdravljenja z esomeprazolom upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo prek encima CYP2C19. Medsebojno delovanje so opazili med klopidogetrom in omeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen te interakcije ni zanesljiv. Iz previdnostnih razlogov sočasna uporaba esomeprazola in klopidogetra ni priporočena.

Esomeprazol kot vsi zaviralci izločanja želodčne kisline lahko zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamin) zaradi hipo- oziroma aklorhidrije. To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov, ki imajo zmanjšane telesne zaloge vitamina B12 ali dejavnike tveganja za poslabšanje njegove absorpcije.

Hipomagnezija

Poročali so o hudi hipomagneziji pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je esomeprazol, najmanj tri mesece, v večini primerov pa eno leto. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagnezije kot so utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotičnost in ventrikularna aritmija, vendar se lahko začnejo neopazno in jih pogosto spregledamo. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagnezija izboljšala po dodajanju magnezija in prenehanju jemanja zaviralca protonske črpalke.

Pri bolnikih, za katere se predvideva dolgotrajno zdravljenje ali ki jemljejo zaviralce protonske črpalke z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagnezijo (npr. diuretiki), mora zdravnik razmisliti o meritvah ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in v rednih presledkih med zdravljenjem.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišan nivo kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave za neuroendokrine tumorje. Da bi preprečili ta vpliv, je potrebno pred meritvijo CgA zdravljenje z esomeprazolom prekiniti za najmanj 5 dni (glejte poglavje 5.1).

Pomožne snovi z znanim učinkom

Zdravilo Faras 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 samo na odraslih.

Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravilnih učinkovin

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH

Zaviranje želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom in ostalimi zaviralci protonske črpalke lahko poveča ali zmanjša absorpcijo drugih zdravilnih učinkovin, katerih absorpcija je odvisna od pH. Kot pri uporabi drugih zdravil, ki zmanjšajo kislost želodca, se lahko tudi med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil kot so ketokonazol, itakonazol in erlotinib, absorpcija digoksina pa se lahko poveča. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih preiskovancih povečalo biološko uporabnost digoksina za 10 % (pri dveh od desetih preiskovancev do 30%). Redko je bila opisana toksičnost digoksina. Vendar pa je v primeru uporabe

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

velikih odmerkov esomeprazola pri starejših bolnikih potrebna previdnost. V takšnih okoliščinah je treba intenzivneje terapevtsko spremljati serumske 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 atazanavira/100 mg ritonavira pri zdravih prostovoljcih je povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti atazanaviru (zmanjšanje AUC, C_{max} in C_{min} za približno 75 %). Povečanje odmerka atazanavira na 400 mg ni kompenziralo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanaviru. Sočasno jemanje omeprazola (20 mg enkrat na dan) in 400 mg atazanavira/ 100 mg ritonavira je pri zdravih prostovoljcih približno za 30 % zmanjšalo izpostavljenosti atazanaviru v primerjavi z izpostavljenostjo atazanaviru pri kombinaciji 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira 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} nelfinavira za 36–39 % in povprečno AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega metabolita M8 za 75–92 %. Pri sakvinaviru (sočasno s ritonaviro), 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 darunaviru (sočasno z ritonaviro) in amprenaviru (sočasno z ritonaviro). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost amprenaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonaviro in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonaviro). Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih lastnosti omeprazola in esomeprazola sočasna uporaba esomeprazola in atazanavira ni priporočljiva, sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavira pa je kontraindicirana.

Zdravilne učinkovine, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je pglavitni 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_r vorikonazola (substrat encima CYP2C19) za 15 % oz. 41 %.

Klinična preskušanja na bolnikih, ki so poleg varfarina prejeli 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 kakor tudi esomeprazol zavirata encim CYP2C19. Pri zdravih osebah, ki so prejele odmerek omeprazola 40 mg, so v navzkrižni študiji opazili povišanje C_{max} in AUC cilostazola za 18 % in 26 %, povišanje enega njegovih aktivnih metabolitov pa za 29 % in 69 %.

Pri zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje 40 mg esomeprazola in cisaprida 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

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

koncentracije cisaprida. Nekoliko podaljšani interval Q-Tc, ki so ga opažali pri jemanju samega cisaprida, pa ni bil dodatno podaljšani pri sočasnem jemanju esomeprazola in cisaprida (glejte tudi poglavje 4.4).

Esomeprazol nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amoksisilina 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 bodisi klopidozel sam (polnilni odmerek 300 mg in potem 75 mg/dan) bodisi z omeprazolom (80 mg hkrati s klopidozelom). Če sta bila klopidozel in omeprazol uporabljena skupaj, se je izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidozela zmanjšala za 46% (1.dan) oz. 42% (5.dan). Če sta bila klopidozel in omeprazol uporabljena skupaj, se je povprečno zavrtje agregacije trombocitov (IPA) zmanjšalo za 47% (24 ur) oz. 30% (5.dan). Druga študija je pokazala, da uporaba klopidozela in omeprazola ob različnem času ne prepreči njunega medsebojnega delovanja, ki je verjetno posledica zavrtja CYP2C19 z omeprazolom. Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega oz. farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje kardiovaskularne dogodke.

Neznan mehanizem

Pri nekaterih bolnikih, ki se zdravijo z metotreksatom, so ob sočasnem zdravljenju z zaviralci protonske črpalke opazili povišano raven metotreksata. Pri visokih odmerkih metotreksata bo morda potrebno začasno ukiniti jemanje esomeprazola..

Vpliv drugih zdravilnih učinkovin na farmakokinetiko esomeprazola

Esomeprazol presnavlja 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_t esomeprazola 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

Podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene esomeprazolu, ni dovolj. 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 Faras ne smete predpisovati v obdobju dojenja.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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

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).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznano
Bolezni krvi in limfatičnega sistema				levkopenija, trombocitopenija	Agranulocitoza pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema				preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem, anafilaktična reakcija/šok		
Presnovne in prehranske motnje			periferni edem	hiponatriemija		Hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4.), resna hipomagneziemija je lahko povezana s sočasno hipokalciemijo
Psihiatrične motnje			nespečnost	agitacija, zmedenost, depresija	agresivnost, halucinacije	
Bolezni živčevja		glavobol	omotica, parestezija, somnolenca	motnje okušanja		
Očesne bolezni				nejasen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta			vrtočlavlavica			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora				bronhospazem		

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Bolezni prebavil		trebušne bolečine, zaprtje, diareja, napenjanje, siljenje na bruhanje/ 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 obstoječo boleznijo jeter	
Bolezni kože in podkožja			dermatitis, pruritus, izpuščaj, urtikarija	alopecija, občutljivost za svetlobo	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)	
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva			zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgija, mialgija	mišična slabost	
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 zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje:

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 opisani gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni odmerek 80 mg esomeprazola ni povzročil nobenih

SmPCPIL014237/4	06.10.2010 – Updated: 3.5.2013	Page 9 of 15
-----------------	--------------------------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

težav. 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: 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.

Prijemališče in 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.

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.

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

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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 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 želodčne kislosti se zviša tudi kromogranin A CgA.

Pri nekaterih bolnikih so pri dolgotrajnem zdravljenju z esomeprazolom opažali 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*, *Campylobacter*, pri bolnikih, ki so hospitalizirani pa lahko 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 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 (<1 do 17 let), ki so prejeli dolgotrajno zdravljenje z zaviralci protonske črpalke, je 61% otrok razvilo ECL hiperplazijo celic manjše stopnje brez znanega kliničnega pomena in brez razvoja 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 zrn. 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 ravnovesnem 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

SmPCPIL014237/4	06.10.2010 – Updated: 3.5.2013	Page 11 of 15
-----------------	--------------------------------	---------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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

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 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.

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

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.

Bolniki z oslabljenim delovanjem organov

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 podvojitev 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.

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.

Pediatrična populacija

SmPCPIL014237/4	06.10.2010 – Updated: 3.5.2013	Page 12 of 15
-----------------	--------------------------------	---------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

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)

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 OPA/Al/PE + DES film/Al folija

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

Pretisni omot OPA/Al/PVC/Al folija

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 aluminijske folije: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 trdih gastrozistentnih kapsul, v škatli.

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

Vsebnik (HDPE), zaporka (PP) s sušilnim sredstvom: 98 trdih gastrozistentnih kapsul in sušilna kapsula, v škatli. Sušilna kapsula v vsebniku ni za uživanje!

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

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.
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

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, Nemčija

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

28 x 20 mg (pretisni omot): 5363-I-730/11

98 x 20 mg (HDPE vsebnik): 5363-I-731/11

28 x 40 mg (pretisni omot): 5363-I-732/11

98 x 40 mg (HDPE vsebnik): 5363-I-733/11

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve pridobitve dovoljenja: 04. 01. 2010

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

08. 09. 2013