

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esomeprazol Mylan 20 mg gastrorezistentne tablete
Esomeprazol Mylan 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 20 mg esomeprazola (v obliki magnezijevega esomeprazolata).
Ena gastrorezistentna tableta vsebuje 40 mg esomeprazola (v obliki magnezijevega esomeprazolata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena gastrorezistentna 20 mg tableta vsebuje največ 20,537 mg saharoze.
Ena gastrorezistentna 40 mg tableta vsebuje največ 41,037 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

20 mg:

Svetlo roza, podolgovate, 14,5 mm x 7,5 mm velike, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "EM3" na drugi strani tablete.

40 mg:

Roza, podolgovate, 19 mm x 9 mm velike, bikonveksne filmsko obložene tablete, z vtisnjeno oznako "M" na eni strani in "EM4" na drugi strani tablete.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Zdravilo **Esomeprazol Mylan** je indicirano za:

Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB):

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni
- simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (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 protivnetnimi zdravili pri bolnikih s prisotnim tveganjem.

Samo za jakost 40 mg:**Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja.****Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma**

Mladostniki od 12 leta dalje

Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB):

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni
- simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete mora bolnik pogoltniti cele z nekaj tekočine. Tablet se ne sme žvečiti ali zdrobiti. Bolnikom, ki imajo težave s požiranjem, se lahko tableta raztopi v pol kozarca negazirane vode. Uporabiti se sme samo voda, saj bi kakšna druga tekočina lahko raztopila gastrorezistentno oblogo. Tekočino je potrebno mešati dokler tableta ne razpade. Nastalo tekočino s peletami je treba popiti takoj ali v 30 minutah. Kozarec je treba sprati s pol kozarca vode in tudi to tekočino popiti. Pelet se ne sme žvečiti ali zdrobiti.

Bolnikom, ki ne morejo požirati, se lahko tableta raztopi v negazirani vodi, nastalo raztopino pa se jim aplicira po gastrični sondi. Pomembno je, da je ustreznost izbrane brizge in cevke skrbno testirana. Za pripravo in dajanje glejte navodila v poglavju 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 bolezni
20 mg enkrat na dan
- simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni(GERB)
20 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če simptomi po štirih tednih niso odpravljeni, je treba opraviti 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 NSAID jemanja zdravila po potrebi za nadaljnji nadzor simptomov ne priporočamo.

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 z bakterijo *Helicobacter pylori*.

20 mg zdravila **Esomeprazol Mylan**, 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 prisotnim tveganjem: 20 mg enkrat na dan.

Samo za jakost 40 mg:

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

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

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Priporočeni začetni odmerek zdravila **Esomeprazol Mylan** je 40 mg 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.

Mladostniki, starejši od 12 let

Zdravljenje duodenalnega ulkusa, zaradi okužbe s *Helicobacter pylori*

Pri izbiri ustreznega kombiniranega zdravljenja, je potrebno upoštevati uradne nacionalne, regionalne in lokalne smernice, ki se nanašajo na odpornost bakterij, trajanje zdravljenja (najpogosteje 7 dni, včasih tudi do 14 dni) in ustrezno uporabo protimikrobnih zdravil. Zdravljenje mora nadzorovati zdravnik specialist.

Priporočeno odmerjanje:

Telesna masa	Odmerjanje
30 – 40 kg	V kombinaciji z dvema antibiotikoma: Esomeprazol Mylan 20 mg, amoksicilin 750 mg in klaritromicin 7.5 mg / kg telesne mase; sočasna aplikacija vseh treh sestavin dvakrat na dan, en teden.
> 40 kg	V kombinaciji z dvema antibiotikoma: Esomeprazol Mylan 20 mg, amoksicilin 1 g in klaritromicin 500 mg; sočasna aplikacija vseh treh sestavin dvakrat na dan, en teden.

Pediatrična populacija, mlajših od 12 let

Za odmerjanje in uporabo pri otrocih od 1 do 11 leta glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za esomeprazol vrečke.

Motnje delovanja ledvic

Pri bolnikih z ledvično okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro je pri zdravljenju teh bolnikov potrebna previdnost (glejte poglavje 5.2).

Motnje delovanja jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro prekoračitev največjega odmerka 20 mg zdravila Esomeprazol Mylan ni dovoljena (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost za zdravilno učinkovino, substituirane benzimidazole ali katerokoli sestavino zdravila, navedeno v poglavju 6.1.

Esomeprazola ne uporabljajte sočasno z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru kakršnihkoli opozorilnih simptomov (npr. izrazite nenamerne izgube telesne mase, 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 Esomeprazol Mylan 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 z bakterijo *Helicobacter 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, kakor je npr. cisaprid.

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

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih okužb, npr. z bakterijami iz vrst *Sallmonela* in *Campilobacter* (glejte poglavje 5.1).

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavirja ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če presodite, da se kombinaciji atazanavirja in zaviralca protonske črpalke ne morete izogniti, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje v kombinaciji s povečanjem odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja, pri čemer naj ne bi presegle 20 mg odmerka esomeprazola .

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19. Ob začetku ali prenehanju zdravljenja z esomeprazolom je potrebno preveriti možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19.

Med klopidoogrelom in omeprazolom so opazili medsebojno delovanje (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen medsebojnega delovanja je zaenkrat neznan. Sočasno jemanje esomeprazola in klopidoogrela zaenkrat iz previdnostnih razlogov ni priporočljivo.

Vpliv na rezultate laboratorijskih testov

Ker lahko zvišane vrednosti CgA motijo preiskave za nevroendokrine tumorje, je potrebno za odpravo te motnje postopno ukinjanje zdravljenja z esomeprazolom vsaj 5 dni pred določanjem vrednosti CgA.

Tako kot vsi zaviralci izločanja želodčne kisline, lahko tudi esomeprazol zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B₁₂ (cianokobalamin). O tem je potrebno razmisliti pri bolnikih z zmanjšanimi telesnimi rezervami ali prisotnimi faktorji tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B₁₂ pri dolgotrajnem zdravljenju.

Zaviralci protonske črpalke lahko, zlasti v visokih odmerkih ter ob jemanju, daljšem od enega leta, zmerno povečajo tveganje za zlome kolka, zapestja ali hrbtenice, še posebno pri starejših bolnikih ali v prisotnosti drugih znanih faktorjev tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke za 10–40 % povečajo splošno tveganje za zlome kosti. Nekatera od teh povečanj so lahko posledica ostalih faktorjev tveganja. Bolnike s prisotnim tveganjem za osteoporozo je potrebno zdraviti skladno s trenutnimi kliničnimi smernicami in zagotoviti zadosten vnos vitamina D in kalcija.

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 pojavu hude hipomagneziemije. Resna hipomagneziemija lahko vključuje simptome kot so: utrujenost, tetanija, delirij, krči, omotica in ventrikularna aritmija, lahko pa se pojavijo neopazno in jih zato spregledamo. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po jemanju nadomestkov magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

Pri bolnikih, s pričakovanim dolgotrajnim zdravljenjem z zaviralci protonske črpalke ali ki le-te jemljejo sočasno z digoksinom ali ostalimi zdravili, ki lahko povzročajo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora medicinsko osebje razmisliti o merjenju vrednosti magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke, nato pa redno med samim zdravljenjem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja zdravil so izvedli samo pri odraslih.

Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH

Zaviranje izločanja želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom in ostalimi zaviralci protonske črpalke, lahko poveča ali zmanjša absorpcijo drugih zdravil, katerih absorpcija je odvisna od pH želodca. Kot pri uporabi drugih zdravil, ki zmanjšujejo kislost želodčne vsebine, se lahko tudi med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil kot so ketokonazol, itraconazol in erlotinib, poveča pa se absorpcija digoksina. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg/dan) in digoksina pri zdravih posameznikih je povečalo biološko uporabnost digoksina za 10 % (do 30 % pri dveh od 10 posameznikov). O toksičnosti digoksina so redko poročali. Vendar je potrebna previdnost, kadar esomeprazol dajemo v velikih odmerkih starejšim bolnikom, zato je nujno natančneje spremljanje zdravljenja z digoksinom.

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 poročajo o njuni zmanjšani koncentraciji v serumu, zato sočasna uporaba teh zdravil in omeprazola 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 (približno 75 % zmanjšanje AUC, C_{max} in C_{min}). 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 izpostavljenost atazanavirju v primerjavi z izpostavljenostjo atazanavirju 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} nelfinavirja za 36 – 39 % in povprečno AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega presnovka M8 za 75 – 92 %. Pri sakvinavirju (sočasno z ritonaviro), poročajo o zvišanih koncentracijah v serumu (80 – 100 %) pri sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg enkrat na dan). Zdravljenje z esomeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunavirju (sočasno z ritonaviro) in amprenavirju (sočasno z ritonaviro). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost amprenavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonaviro in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonaviro). 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 pglavitni encim za presnovo esomeprazola. Zato so pri kombiniranju esomeprazola z zdravili, ki jih tudi presnavlja CYP2C19, npr. diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom ipd., lahko plazemske koncentracije teh zdravil 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 diazepama, substrata za CYP2C19. Sočasno jemanje 40 mg esomeprazola pa je povzročilo 13 % povečanje najmanjše plazemske koncentracije fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Priporočamo spremljanje plazemske koncentracije fenitoina ob uvedbi ali ukinitivi zdravljenja z esomeprazolom. Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal C_{max} in AUC: vorikonazola (substrat encima CYP2C19) za 15 % oz. 41 %.

Klinična preskušanja pri bolnikih, ki so poleg varfarina prejeli še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi v območju sprejemljivosti. Vendar pa so v pomarketinških 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 zaključku sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom oziroma drugimi kumarinskimi derivati priporočljivo spremljanje bolnika.

Tako omeprazol, kot tudi esomeprazol zavirata encim CYP2C19. V navzkrižni klinični študiji je omeprazol pri zdravih osebah, ki so prejemale 40 mg omeprazola, povečal C_{max} cilostazola za 18 % in AUC cilostazola za 26 %, eden od njegovih aktivnih presnovkov pa je povečal C_{max} za 29 % in AUC za 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 pomembnega povečanja največje plazemske koncentracije cisaprida. Nekoliko podaljšani interval Q-Tc, ki so ga opazili pri jemanju samega cisaprida, pa ni bil dodatno podaljšani pri sočasnem jemanju esomeprazola in cisaprida (glejte tudi poglavje 4.4).

Esomeprazol na farmakokinetiko amoksicilina ali kinidina nima klinično pomembnih učinkov.

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 bolniki 5 dni prejeli bodisi klopidoogrel sam (300 mg polnilni odmerek, nato pa po 75 mg/dan), bodisi v kombinaciji z omeprazolom (80 mg sočasno s klopidoogrelom). Izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidoogrela se je zmanjšala za 46 % (1. dan) in 42 % (5. dan), ko so bolniki klopidoogrel in omeprazol prejeli v skupnem odmerku. Povprečna vrednost inhibicije agregacije trombocitov (IPA) se je zmanjšala za 47 % (24 ur) in 30 % (5. dan), ko so klopidoogrel in omeprazol prejeli v skupnem odmerku. Druga študija je pokazala, da jemanje klopidoogrela in omeprazola ob različnih časih ni preprečilo njunega medsebojnega delovanja, kar je

verjetno posledica inhibicijskega učinka omeprazola na encim CYP2C19. Zbrani podatki iz poročil opazovalnih in kliničnih študij o kliničnih posledicah farmakodinamike/farmakokinetike tega medsebojnega delovanja v smislu srčno-žilnih dogodkov, si nasprotujejo.

Neznani mehanizem

Pri sočasnem jemanju metotreksata in zaviralcev protonske črpalke, so pri nekaterih bolnikih poročali o povečanih serumskih vrednostih metotreksata. Pri jemanju visokih odmerkov metotreksata je potrebno razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z esomeprazolom.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

Esomeprazol se presnavlja z encimi 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 povzroči več kot podvojitev izpostavljenosti esomeprazolu. Vorikonazol, inhibitor CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC_τ 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 z znano indukcijo CYP2C19 ali CYP3A4 ali obeh (kot sta rifampicin in šentjanževka) lahko povzročijo zmanjšanje serumskih vrednosti esomeprazola, saj povečajo presnovo esomeprazola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Za zdravilo **Esomeprazol Mylan** ni na voljo 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/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 je pri predpisovanju esomeprazola nosečnicam potrebna previdnost.

Dojenje

Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Raziskav pri doječih materah niso izvedli, zato se zdravila **Esomeprazol Mylan** v obdobju dojenja ne sme uporabljati.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Opazili niso nobenih vplivov na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželene učinki

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja esomeprazola so ugotovili ali sumili na naslednje neželene učinke zdravila, od katerih noben ni bil odvisen od odmerka.

Neželene učinki so po pogostnosti razvrščeni v naslednje skupine: 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 ($< 1/10.000$); neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

redki: levkopenija, trombocitopenija

zelo redki: agranulocitoza, pancitopenija

Bolezni imunskega sistema

redki: preobčutljivostne reakcije, npr. povišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok

Presnovne in prehranske motnje

občasni: periferni edem
redki: hiponatriemija
neznana
pogostnost: hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4)

Psihiatrične motnje

občasni: nespečnost
redki: agitacija, zmedenost, depresija
zelo redki: agresivnost, halucinacije

Bolezni živčevja

občasni: glavobol
redki: omotica, parestezije, somnolenca
zelo redki: motnje okusa

Očesne bolezni

redki: zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

občasni: vrtoglavica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

redki: bronhospazem

Bolezni prebavil

pogosti: bolečine v trebuhu, zaprtje, diareja, napenjanje, navzea/bruhanje
občasni: suha usta
redki: stomatitis, gastrointestinalna kandidiaza
neznana
pogostnost: mikroskopski kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

občasni: zvišane ravni jetrnih encimov
redki: hepatitis z zlatenico ali brez nje
zelo redki: jetrna odpoved, encefalopatija pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter

Bolezni kože in podkožja

občasni: dermatitis, pruritis, izpuščaji, urtikarija
redki: alopecija, preobčutljivost za svetlobo
zelo redki: multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Bolezni mišično skeletnega sistema in vezivnega tkiva

občasni: zlomi kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
redki: artralgijska, mialgijska
zelo redki: mišična šibkost

Bolezni sečil

zelo redki: intersticijski nefritis

Motnje reprodukcije in dojk

zelo redki: ginekomastija

Splošne spremembe ma mestu aplikacije

redki: splošno slabo počutje, povečano znojenje

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 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, ki 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 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^+-ATP -azo, 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 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 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 zdravljenje 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.

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 želodčne kisline pa se poveča serumska koncentracija 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 okužb, npr. z bakterijami iz vrst *Salmonella* in *Campylobacter* in pri hospitaliziranih bolnikih, morda tudi *Clostridium difficile*.

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

V dveh študijah s placebom kot primerjavo je imel esomeprazol boljši učinek na preprečevanje želodčnega in duodenalnega ulkusa 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 klinični študiji, v katero so bili vključeni pediatrični bolniki z GERB (stari < 1 leto do 17 let), ki so jih dlje časa zdravili z zaviralci protonske črpalke, je 61 % otrok razvilo nižje stopnje hiperplazije želodčnih celic ECL brez znanega kliničnega pomena, niso pa razvili 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 stanju dinamičnega ravnovesja 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 v plazmi.

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

Celotni plazemski očistek esomeprazola po enkratnem odmerku je približno 17 l/h, po večkratnih 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 pri večkratnih odmerkih esomeprazola poveča. 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 sistemskega 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 v obliki presnovkov izloči v urin, preostali del pa se izloči v blato. V urinu najdemo manj kot 1 % primarne 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 CYP3A4. 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 pri starostnikih (71-80 let) ni bistveno spremenjena.

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 oslabiljenim 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 zmanjšanim delovanjem ledvic 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 populacija

Mladostniki, stari od 12 do 18 let:

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

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

Datum zadnje revizije: 25.02.2013

JAZMP-IB/001/G-25.02.2013

stran 11 od 14

Jedro tablete

sladkorne kroglice (vsebujejo saharozo in koruzni škrob)
krospovidon (tip B) (E1202)
hidroksipropilceluloza (E463)
natrijev lavrilsulfat

Podobloga 1

manitol (E421)

Podobloga 2

povidon (E1201)
smukec (E553b)
makrogol 6000

Gastrorezistentna obloga

30 % disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata (1 : 1)
trietilcitrat (E1505)
glicerilmonostearat (E471)
polisorbat 80 (E433)
smukec (E553b)
titanov dioksid (e171)

Mazljivost

smukec (E553b)

Mešanje in stiskanje

mikrokristalna celuloza (E460)
manitol (E421)
krospovidon (Tip A) (E1202)
makrogol 6000
natrijev stearilfumarat

Obloga brezbarvni Opadry

Sestava Opadry Clear YS-1-7006:
hipromeloza (E464)
makrogol 400
makrogol 8000

Obloga rožnati Opadry (samo za jakost 20 mg)

Sestava Opadry Pink 03B540026:
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
natrijev lavrilsulfat
rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)
črni železov oksid (E172)

Obloga rjavi Opadry (samo za jakost 40 mg)

Sestava Opadry Brown 03B565012:
hipromeloza (E464)
titanov dioksid (E171)
makrogol 400
natrijev lavrilsulfat

rdeči železov oksid (E172)
rumeni železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

HDPE platenke: 100 dni po prvem odprtju

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za zdravilo niso potrebni posebni pogoji shranjevanja.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Hladno stisnjeni pretisni omoti z vključenimi sušilnim sredstvom: hladno stisnjeni laminat s plastjo sušilnega sredstva na eni strani in toploto zavarjeno aluminijasto folijo na drugi strani s po 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ali 200 gastrorezistentnimi tabletami.

Hladno stisnjeni perforirani enoodmerni pretisni omoti z vključenimi sušilnim sredstvom: hladno stisnjeni laminat s plastjo sušilnega sredstva na eni strani in toploto zavarjeno aluminijasto folijo na drugi strani s po (14 x 1), (28 x 1), (56 x 1), ali (100 x 1) gastrorezistentno tableto.

Bele, neprozorne HDPE platenke z belo neprozorno polipropilensko (PP) navojno zaporko in sušilnim sredstvom s po 14, 28, 56, 98, 100, 200 ali 500 gastrorezistentnimi tabletami.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Uporaba s pomočjo gastične sonde:

1. Tableto dajte v brizgo, nato dodajte 25 ml vode in 5 ml zraka. V nekatere cevke je treba dodati 50 ml vode, da se prepreči zamašitev cevke.
2. Brizgo takoj stresajte 2 minuti, da tableta razpade..
3. Obrnite brizgo z nastavkom navzgor, in preverite, da nastavek ni zamašen.
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 cevko 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 cevko 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 cevok je potrebnih 50 ml vode.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Generics [UK] Ltd.,
Station Close,
Potters Bar,

Hertfordshire EN6 1TL,
Velika Britanija

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

H/12/00582/001-046

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 30.08.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

25.02.2013