

## 1. IME ZDRAVILA

Faras 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

20 mg: telo in pokrovček sta rahlo roza barve, vsebina kapsule so bele do skoraj bele pelete; velikost kapsule št. 3.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Faras je indicirano za: kratkotrajno zdravljenje simptomov refluksa (npr. zgage in regurgitacije kisline) pri odraslih.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

#### Odmerjanje

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

Mogoče bo potrebno neprekinjeno jemanje kapsul 2 do 3 dni, da dosežemo izboljšanje simptomov. Zdravljenje lahko traja največ 2 tedna. Ko simptomi popolnoma izginejo, je potrebno zdravljenje prekiniti.

Če se simptomi ne izboljšajo po 2 tednih neprekinjenega jemanja zdravila, se mora bolnik posvetovati z zdravnikom.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Bolniki z ledvično okvaro*

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

##### *Bolniki z okvaro jeter*

Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Bolniki s hudo okvaro jeter pa se morajo posvetovati z zdravnikom, preden vzamejo zdravilo Faras (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

### *Starejši bolniki (≥65 let)*

Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna.

### *Pediatrična populacija*

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

### Način uporabe

Kapsule je potrebno pogoltniti cele z vodo. Kapsul se ne sme žvečiti ali drobiti.

Bolniki, ki imajo težave pri požiranju, lahko kapsulo odprejo in vsebino kapsule zmešajo s pol kozarca negazirane vode. Pri tem ne smejo piti nobene druge tekočine, saj bi lahko ta raztopila gastrozistentno oblogo. Tekočino skupaj s peletami je potrebno spiti takoj ali v 30 minutah. Kozarec naj izperejo s pol kozarca vode in tudi to popijejo. Pelet se ne sme žvečiti ali zdrobiti.

## **4.3 Kontraindikacije**

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

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

## **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

### Splošno

Bolnika je potrebno poučiti, da se posvetuje z zdravnikom v primeru, da:

- začne močno nenamerno izgubljati telesno maso, večkrat bruha, pride do disfagije, hematemeze ali melaene ter kadar obstaja sum ali pa je že prišlo do razjede na želodcu. V teh primerih je potrebno izključiti maligno bolezen, ker lahko zdravljenje z esomeprazolom ublaži simptome maligne bolezni in lahko pride do zakasnitve postavitve diagnoze.
- je že imel razjedo na želodcu ali operacijo na prebavilih.
- 4 tedne ali več neprekinjeno uporablja simptomatsko zdravljenje težav z želodcem ali zgage.
- ima zlatenico ali hudo okvaro jeter.
- je starejši od 55 let in ima nove ali pred kratkim spremenjene simptome.

Bolniki z dolgotrajnimi in ponavljajočimi simptomi težav z želodcem ali zgage se morajo redno posvetovati z zdravnikom. Bolniki, starejši od 55 let, ki redno vsakodnevno jemljejo zdravila brez recepta proti težavam z želodcem ali zgago, morajo o tem obvestiti farmacevta ali zdravnika.

Bolniki zdravila Faras ne smejo jemati za dolgotrajno preventivo.

Zdravljenje z zaviralci protonске črpalke lahko rahlo poveča možnost gastrointestinalne okužbe s bakterijami kot so *Salmonella in Campylobacter* ter pri hospitaliziranih bolnikih z bakterijo *Clostridium difficile* (glejte poglavje 5.1).

Bolniki se morajo posvetovati z zdravnikom pred uporabo zdravila v primeru da so naročeni na endoskopijo ali dihalni test s sečnino.

### Subakutni kožni eritematozni lupus

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

### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavira ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če presodite, da se sočasnemu jemanju esomeprazola in atazanavira ne morete izogniti, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje ter zvišanje odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja, pri čemer naj ne bi presegli odmerka esomeprazola 20 mg.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19. Ob začetku in zaključku zdravljenja z esomeprazolom je potrebno upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19. Ugotovili so medsebojno delovanje med klopido-grelom in esomeprazolom. Klinični pomen medsebojnega delovanja ni znan. Sočasna uporaba esomeprazola in klopido-grela ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5).

Bolniki ne smejo sočasno jemati drugih zaviralcev protonske črpalke ali antagonistov histaminskih receptorjev H<sub>2</sub>.

### Saharoza

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

### Vpliv na laboratorijske preiskave

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

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene samo na odraslih.

### Učinki esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Ker je esomeprazol eden od enantiomerov omeprazola je smiselno opozoriti na interakcije, ki so bile poročane pri omeprazolu.

### Zaviraci proteaz

Poročajo o medsebojnem delovanju omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaze. Klinični pomen in mehanizem takih interakcij nista vedno znana. Zvišanje želodčnega 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 njihovi 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<sub>max</sub> in C<sub>min</sub> 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<sub>max</sub> in C<sub>min</sub> nelfinavira za 36–39 % in povprečno AUC, C<sub>max</sub> in C<sub>min</sub> farmakološko aktivnega presnovka M8 za 75–92 %. 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 (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Med hkratnim zdravljenjem s sakvinavirom (sočasno s ritonaviro) in omeprazolom (40 mg enkrat na dan), poročajo o zvišanih koncentracijah v serumu (za 80–100 %). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunaviru (sočasno z ritonaviro) in amprenaviru (sočasno z ritonaviro). Zdravljenje z esomeprazolom 20 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na

izpostavljenost amprenaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonaviro ali brez njega). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonaviro).

#### Metotreksat

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.

#### Takrolimus

Pri sočasni uporabi z esomeprazolom so poročali o povišanih serumskih koncentracijah takrolimusa. Potrebno je intenzivno spremljanje koncentracij takrolimusa kot tudi delovanja ledvic očistek (kreatinina) ter če je potrebno prilagoditi odmerek takrolimusa.

#### Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH

Zaviranje želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonske črpalke lahko poveča ali zmanjša absorpcijo drugih zdravilnih učinkovin, katerih absorpcija je odvisna od pH v želodcu. Med zdravljenjem z esomeprazolom se zmanjša absorpcija zdravil, ki se jemljejo peroralno, kot so ketokonazol, itrakonazol 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 velikih odmerkov esomeprazola pri starejših bolnikih potrebna previdnost. V takšnih okoliščinah je treba intenzivneje spremljati plazemske koncentracije digoksina.

#### Zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je poglobilni encim za presnovo esomeprazola. Zato so pri kombiniranju esomeprazola z zdravilnimi učinkovinami, ki jih tudi presnavlja CYP2C19, npr. varfarinom, fenitoinom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, diazepamom ipd., lahko plazemske koncentracije teh zdravil zvišane in bo morda potrebno zmanjšanje njihovega odmerka. V primeru klopidozela, ki je predzdravilo, ki se pretvori v aktivni presnovek s pomočjo CYP2C19, se lahko plazemske koncentracije aktivnega presnovka znižajo.

#### Varfarin

Klinična preskušanja na bolnikih, ki so poleg varfarina prejeli še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi v ustreznem območju. Po prihodu zdravila na trg pa so 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.

#### Klopidogrel

Rezultati študij pri zdravih prostovoljcih so pokazali farmakokinetično (FK)/farmakodinamično (FD) interakcijo med klopidogrelom (polnitveni odmerek 300 mg/dnevni vzdrževalni odmerek 75 mg) in esomeprazolom (40 mg peroralno dnevno), posledica česar je zmanjšana izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela za povprečno 40% ter zmanjšano zavrtje (ADP sprožene) agregacije trombocitov za povprečno 14%.

V študiji na zdravih prostovoljcih, je prišlo do zmanjšanja aktivnega presnovka klopidogrela za približno 40%, ko so prejeli fiksno kombinacijo 20 mg esomeprazola in 81 mg ASA skupaj s klopidogrelom v primerjavi s samim klopidogrelom. Vendar pa so mejne vrednosti za zaviranje (ADP sprožene) agregacije trombocitov v obeh skupinah bile enake.

Opazovalne in klinične študije so dale razhajajoče se podatke o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega oz. farmakodinamskega medsebojnega delovanja, kar zadeva večje

kardiovaskularne dogodke. Zaradi previdnosti je treba sočasno uporabo esomeprazola in klopidozola odsvetovati.

#### Fenitoin

Sočasno jemanje s 40 mg esomeprazola je za 13% povečalo najnižjih plazemskih koncentracij fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Priporočljivo je spremljanje plazemske koncentracije fenitoina pri uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z esomeprazolom.

#### Vorikonazol

Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal C<sub>max</sub> in AUC<sub>τ</sub> vorikonazola (substrat CYP2C19) za 15 % in 41 %.

#### Cilostazol

Omeprazol kot esomeprazol delujeta kot zaviralca CYP2C19. 40 mg omeprazola je pri zdravih preiskovancih v navzkrižni študiji povečalo C<sub>max</sub> in AUC pri cilostazol za 18 % in 26 % ter enemu od njegovih aktivnih presnovkov za 29 % in 69 %.

#### Cisaprid

Pri zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje 40 mg esomeprazola povzročilo 32% povečanje površine pod plazemsko krivuljo koncentracije po času (AUC) in 31% podaljšanje eliminacijskega razpolovnega časa (t<sub>1/2</sub>), a ni povzročilo bistvenega zvišanja najvišje plazemske koncentracije cisaprida. Pri jemanju samega cisaprida so opazili nekoliko podaljšan QTc interval, pri jemanju cisaprida v kombinaciji z esomeprazolom pa tega podaljšanja ni bilo opaziti.

#### Diazepam

Sočasno jemanje 30 mg esomeprazola je povzročilo 45% zmanjšanje očistka diazepam, ki je substrat CYP2C19.

#### Preiskovana zdravila brez klinično pomembnih interakcij

##### Amoksicilin in kinidin

Dokazano je, da esomeprazol nima nobenih klinično pomembnih učinkov na farmakokinetiko amoksicilina in kinidina.

##### Naproksen ali rofekoksib

V kratkoročnih študijah, ki so ocenjevale sočasno uporabo esomeprazola z naproksenom ali rofekoksibom, niso ugotovili nobenih klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

#### Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

##### Zdravila, ki zavirajo CYP2C19 in / ali CYP3A4

Esomeprazol presnavljata CYP2C19 in CYP3A4. Sočasno jemanje esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) je povzročilo podvojitve izpostavljenosti (AUC) za esomeprazol. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči več kot podvojitve izpostavljenosti esomeprazola. Vorikonazol, ki je zaviralec CYP2C19 in CYP3A4, poveča AUC<sub>τ</sub> omeprazola za 280%.

Prilagoditev odmerka esomeprazola v obeh primerih ni vedno potrebna. Vendar pa je prilagoditev odmerka treba upoštevati pri bolnikih s hudo okvaro jeter in če je indicirano dolgotrajno zdravljenje.

##### Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 in / ali CYP3A4

Zdravila, za katere je znano, da inducirajo CYP2C19 ali CYP3A4 ali oba (kot sta rifampicin in šentjanževka (*Hypericum perforatum*)), lahko povzročijo znižanje serumske vrednosti esomeprazola s povečanjem metabolizma esomeprazola.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Zmerna količina podatkov o nosečnicah (med 300-1000 nosečnic) ne kaže na malformacijsko ali feto / neonatalno toksičnost esomeprazola.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Kot previdnostni ukrep, se je bolje izogniti uporabi zdravila Faras med nosečnostjo.

#### Dojenje

Ni znano, ali se esomeprazol ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Ni dovolj podatkov o vplivu esomeprazola na novorojenčke/dojenčke. Esomeprazol se ne sme uporabljati med dojenjem.

#### Plodnost

Študije na živalih, niso pokazale vpliva na plodnost po peroralnem uživanju racemne zmesi omeprazola.

### 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

esomeprazol ima manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Občasno se lahko pojavijo neželeni učinki, kot so omotica in motnje vida (glejte poglavje 4.8). Če se ti neželeni učinki pojavijo, bolnik ne sme voziti ali upravljati s stroji.

### 4.8 Neželeni učinki

#### Povzetek varnostnega profila

Glavobol, abdominalne bolečine, diareja in navzea so neželeni učinki, o katerih so najbolj pogosto poročali med kliničnimi preskušnji (in prav tako med uporabo zdravila po prihodu zdravila na trg). Varnostni profil je podoben za različne farmacevtske oblike, indikacije a zdravljenja, starostne skupine in skupine bolnikov.

Z odmerkom povezani neželeni učinki niso bili ugotovljeni.

#### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Naslednje neželene učinke zdravila so ugotovili (ali sumili na) v kliničnih preskušanjih in med uporabo esomeprazola po prihodu zdravila na trg. Neželeni učinki so bili razvrščeni po sistemu MedDRA: zelo pogosti  $\geq 1/10$ ; pogosti  $\geq 1/100$  do  $<1/100$ ; občasni  $\geq 1/1000$  do  $<1/100$ ; redki  $\geq 1/10,000$  do  $<1/1,000$ ; zelo redki  $<1/10,000$ ; neznana pogostnost (pogostnosti ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>				levkopenija, trombocitopenija	agranulocitoza pancitopenija	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>				preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem, anafilaktična reakcija/šok		
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>			periferni edem	hiponatriemija		hipomagneziemija, huda hipomagneziemija je lahko povezana s sočasno hipokalciemijo, hipomagneziemija lahko povzroči tudi hipokaliemijo
<b>Psihiatrične</b>			nespečnost	agitacija,	agresivnost,	

<b>motnje</b>				zmedenost, depresija	halucinacije	
<b>Bolezni živčevja</b>		glavobol	omotica, parestezija, somnia	motnje okušanja		
<b>Očesne bolezni</b>				zamegljen vid		
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>			vrtočlavičica			
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>				bronhospazem		
<b>Bolezni prebavil</b>		trebušne bolečine, zaprtje, diareja, napenjanje, navzea/ bruhanje	suha usta	stomatitis, gastrointestinalna kandidiaza		mikroskopski kolitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>			zvišane vrednosti jetrnih encimov	hepatitis z zlatenico ali brez nje	jetrna odpoved, jetrna encefalopatija pri bolnikih z obstoječo bolezniijo jeter	
<b>Bolezni kože in podkožja</b>			dermatitis, pruritus, izpuščaj, urtikarija	alopecija, občutljivost za svetlobo	multiformni eritem, Stevens- Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni mišično- skeletalnega sistema in vezivnega tkiva</b>				artralgija, mialgija	mišična šibkost	
<b>Bolezni sečil</b>					intersticijski nephritis;	
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>					ginekomastija	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>				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](mailto:farmakovigilanca@kclj.si)

#### 4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem zdravila so omejene. Pri odmerku 280 mg esomeprazola 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. Zdravljenje je 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 farmakodinamično 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

Učinek esomeprazola po peroralnem odmerku 20 ali 40 mg nastopi v eni uri. Po pet dnevnem odmerjanju 20 mg esomeprazola enkrat na dan, se srednja najvišja 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 gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB) je bil po petih dneh peroralnega odmerjanja 20 mg in 40 mg esomeprazola želodčni pH višji 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 deleži 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.

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.



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

### **Klinična učinkovitost**

Za esomeprazol 20 mg je bilo dokazano, da učinkovito zdravi pogosto pojavljajočo zgago pri preiskovancih, ki so prejeli en odmerek na 24 ur 2 tedna. V dveh multicentričnih, randomiziranih, dvojno slepih, s placebom nadzorovanih ključnih študijah, je sodelovalo 234 preiskovancev z nedavno anamnezo pogoste zgage, ki so bili zdravljeni z 20 mg esomeprazola v obdobju 4 tednov. Simptome, povezane z refluksom želodčne kisline (kot je zgaga in regurgitacija kisline) so ovrednotili retrospektivno v 24-urnem obdobju. V obeh študijah je bil esomeprazol 20 mg pomembno boljši v primerjavi s placebom pri dosegu primarnega opazovanega dogodka, popolno prenehanje zgage, ki je opredeljen kot odsotnost epizod zgage 7 zaporednih dni od zadnjega obiska (33,9% - 41,6% v primerjavi s placebom 11,9 - 13,7% ( $p < 0,001$ )). Sekundarni opazovani dogodek popolne odsotnosti zgage, ki je opredeljena v bolnikovem dnevniku kot odsotnost zgage v 7 zaporednih dneh, je bila statistično pomembna po enem tednu (10,0% - 15,2% v primerjavi s placebom 0,9% - 2,4%,  $p = 0,014$ ,  $p < 0,001$ ) in po dveh tednih (25,2% - 35,7% v primerjavi s placebom 3,4% - 9,0%,  $p < 0,001$ ). Drugi sekundarni opazovani dogodki so bili podpora primarnemu opazovanemu dogodku, vključno z olajšanjem zgage po enem in po dveh tednih, odstotek 24-urnih dni brez zgage po enem in dveh tednih, povprečna vrednost resnosti zgage po enem in dveh tednih ter čas do začetka in dolgotrajnega prenehanja zgage v 24-urnem obdobju in ponoči v primerjavi s placebom. Približno 78% preiskovancev, ki so dobivali 20 mg esomeprazola, je poročalo o prvem prenehanju zgage po prvem tednu zdravljenja v primerjavi s 52-58%, ki so prejeli placebo. Čas, do trajnega prenehanja zgage, kar je opredeljeno kot prvo beleženje 7 zaporednih dni brez zgage, je bil občutno krajši v skupini, ki je prejela 20 mg esomeprazola (39,7% - 48,7% do 14. dneva v primerjavi s placebom 11,0% - 20,2%). Povprečni čas do prvega olajšanja nočne zgage je 1 dan, statistično pomembno v primerjavi s placebom v eni študiji ( $p = 0,048$ ) in skoraj statistično pomembno v drugi ( $p = 0,069$ ). Približno 80% vseh noči je bilo brez zgage v vseh časovnih obdobjih in 90% noči je bilo brez zgage po dveh tednih v primerjavi s 72,4-78,3% za placebo. Ocene raziskovalcev o izboljšanju zgage so bili skladne z ocenami preiskovancev, ki kažejo statistično pomembne razlike med esomeprazolom (34,7% - 41,8%) v primerjavi s placebom (8,0% - 11,4%). Raziskovalci so ugotovili, da je esomeprazol značilno učinkovitejši od placeba pri zdravljenju regurgitacije kisline (58,5% - 63,6% v primerjavi s placebom 28,3% - 37,4%), med vrednotenjem po dveh tednih.

Po splošni oceni zdravljenja (OTE) bolnikov je po 2 tednih 78,0-80,7% bolnikov, ki prejeli 20 mg esomeprazola, v primerjavi s 72,4-78,3% bolnikov, ki so prejeli placebo, poročalo o izboljšanju svojega stanja. Večina bolnikov je te spremembe ocenila kot pomembne do zelo pomembne pri opravljanju svojih vsakodnevnih dejavnosti (79-86% 2. teden).

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Esomeprazol ni stabilen v kislem okolju in se jemlje peroralno v obliki gastrorezistentnih zrnec. 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 %. Hrana zakasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to nima bistvenega učinka na njegovo delovanje na kislost želodčne vsebine.

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih preiskovancih je približno 0,22 l/kg telesne mase. Esomeprazol se v 97 % veže na plazemske beljakovine.

### Biotransformacija

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.

### Izločanje

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. 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 z urinom v obliki presnovkov, preostali del pa se izloči z blatom. V urinu najdemo manj kot 1 % osnovne učinkovine.

### Linearnost/nelinearnost

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 sistemskega očistka esomeprazola, ki ga verjetno povzroči zaviranje encima CYP2C19 z esomeprazolom in/ali njegovim sulfonskim presnovkom.

### Posebne skupine bolnikov

#### Počasni presnavljalci

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 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 (hitri presnavljalci). Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so bile 60 % višje. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

#### Spol

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 okvaro 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 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.

#### Bolniki z ledvično okvaro

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.

Starejši bolniki ( $\geq 65$  let)

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

**5.3 Predklinični podatki o varnosti**

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri ponavljajočih se odmerkih zdravila ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Neželeni učinki, ki niso bili opaženi v kliničnih študijah, ampak pri živalih, ki so bile na podobni stopnji izpostavljenosti kot so pri kliničnih študijah, z možnim pomenom v klinični uporabi so naslednji:

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

**6. FARMACEVTSKI PODATKI****6.1 Seznam pomožnih snovi**Pelete v jedru kapsule:

sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)

povidon K30

natrijev lavrilsulfat

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol

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: 2 leti.

**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.

*Pretisni omot OPA/Al/PVC/Al folija*

Shranjujte pri temperaturi do 30°C.

Shranjujte v originalni ovojnini 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 in 14 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

Pretisni omot OPA/Al/PVC/Al folija: 7, 10 in 14 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

#### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Ni posebnih zahtev.

#### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Hexal AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, Nemčija

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

H/10/00601/001 – 003, 006-008

#### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 4. 1. 2010

Datum zadnjega podaljšanja: 14.08.2015

#### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

05.11.2015