POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esmera 20 mg trde gastrorezistentne kapsule
Esmera 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena trda gastrorezistentna kapsula vsebuje 20 mg esomeprazola (v obliki magnezijevega esomeprazolata dihidrata).
Ena trda gastrorezistentna kapsula vsebuje 40 mg esomeprazola (v obliki magnezijevega esomeprazolata dihidrata).

Pomožna snov z znanim učinkom:

	20 mg trde gastrorezistentne kapsule	40 mg trde gastrorezistentne kapsule
saharoza	28,46–32,56 mg	56,93–65,11 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

20 mg: telo in pokrovček sta rahlo roza barve, vsebina kapsule so bele do skoraj bele pelete. Velikost kapsule: št. 3.
40 mg: telo in pokrovček sta umazano roza barve, vsebina kapsule so bele do skoraj bele pelete. Velikost kapsule: št. 1.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

<u>Zdravilo Esmera je indicirano pri odraslih za:</u>

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

V kombinaciji z 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 (NSAID – "*Non-steroidal anti-inflammatory drug*")
- 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 tveganjem.

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Zdravilo Esmera je indicirano pri mladostnikih, starejših od 12 let za:

Zdravljenje bolezni gastro-ezofagealnega refluksa (GERB):
- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa,
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni,
- simptomatsko zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB).

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

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

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

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 Esmera, 1 g amoksicilina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan v obdobju 7 dni.

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID)
- 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 esomeprazola 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.

Posebne skupine bolnikov

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

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

Starostniki
Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Mladostniki, starejši od 12 let

Zdravljenje bolezni gastro-ezofagealnega refluksa (GERB):
- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
  40 mg enkrat na dan 4 tedne.
  Za bolnike, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil, ali ki imajo stalne simptome, priporočamo dodatne 4 tedne zdravljenja.
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni
  20 mg enkrat na dan.
- simptomatsko zdravljenje bolezni gastro-ezofagealnega 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.

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 je:

telesna masa 30 - 40 kg:	v kombinaciji esomeprazol 20 mg in dva antibiotika, npr. amoksicilin 750 mg in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase; sočasna aplikacija vseh treh sestavin dvakrat na dan, en teden.
telesna masa > 40 kg:	v kombinaciji esomeprazol 20 mg in dva antibiotika: npr. amoksicilin 1 g in klaritromicin 500 mg; sočasna aplikacija vseh treh sestavin dvakrat na dan, en teden

Otroci stari do 12 let
Ker ni podatkov o uporabi zdravila Esmera pri otrocih mlajših od 12 let, ga pri njih ne smete uporabljati.

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 skupaj s peletami popijejo takoj ali v 30 minutah. Kozarec naj izperejo s pol kozarca vode in tudi to popijejo. Pelet ne smejo žvečiti ali zdrobiti.

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

Sušilna kapsula v vsebniku ni za uživanje!

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli 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 kakršnih koli opozorilnih simptomov (npr. izrazitega nenamernega hujšanja, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na želodčni ulkus ali potrjeni diagnozi želodčnega ulkusa morate najprej izključiti možnost malignega obolenja, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z esomeprazolom ublažilo simptome in zakasnilo postavitev diagnoze.

Dolgotrajno zdravljenje
Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju (še posebno tistih, ki se zdravijo več kot 1 leto), so potrebne redne kontrole.

Zdravljenje po potrebi
Bolnikom, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba naročiti, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se značilnosti simptomov spremenijo.

Odprava okužbe s Helicobacter pylori
Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo okužbe s *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.

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

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

Hipomagneziemija
Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je esomeprazol vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o hudi hipomagneziemiji. Lahko se pojavijo resni simptomi hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna aritmija, vendar se lahko začnejo neopazno in jih zato spregledamo. Pri večini bolnikov se je hipomagnezija izboljšala, po nadomeščanju magnezija in ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.
Pri bolnikih za katere je verjetno, da bodo potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je potrebno razmisliti o spremljanju ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in občasno med zdravljenjem.

Tveganje za zlome
Zaviralci protonske črpalke, zlasti če so uporabljeni v velikih odmerkih in dolgo časa (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših osebah ali v prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za 10-40 %. Delež tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami ter morajo uživati dovolj vitamina D in kalcija.

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

Sočasna uporaba z drugimi zdravili
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 spremljanje v kombinaciji z zvišanjem odmerka atazanavira na 400 mg s 100 mg ritonavira, pri čemer naj ne bi presegli odmerka esomeprazola 20 mg.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19. Na začetku ali koncu zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, pri presnovi katerih sodeluje encim CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje klopidogrela in esomeprazola (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja je negotov. Iz varnostnih razlogov se sočasna uporaba esomeprazola in klopidogrela odsvetuje.

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).

Hudi kožni neželeni učinki
O hudih kožnih neželenih učinkih, kot so multiformni eritem (ME), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ter reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni, so v povezavi z zdravljenjem z esomeprazolom poročali zelo redko.
Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih hude kožne reakcije ME/SJS/TEN/DRESS ter jim naročiti, naj v primeru kakršnih koli značilnih znakov ali simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Zdravljenje z esomeprazolom je treba v primeru znakov in simptomov hudih kožnih reakcij takoj prekiniti ter po potrebi zagotoviti dodatno zdravstveno oskrbo/skrbno spremljanje bolnika. Pri bolnikih z ME/SJS/TEN/DRESS se zdravljenje ne sme ponovno uvesti.

Vpliv na laboratorijske preiskave
Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z esomeprazolom (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrneta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

Pomožne snovi
Natrij
To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na gastrorezistentno kapsulo, kar v bistvu pomeni ‘brez natrija’.

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Zaviralci proteaz
Poročajo o medsebojnem delovanju 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 povprečno 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 %. Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih lastnosti omeprazola in esomeprazola sočasna uporaba esomeprazola in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4), sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavirja pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sakvinaviru (sočasno s ritonavirom), 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 ritonavirom) in amprenaviru (sočasno z ritonavirom). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost amprenaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirom in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirom).

Metotreksat
Pri nekaterih bolnikih so poročali o povečanju koncentracije metotreksata, kadar se daje sočasno z zaviralci protonske črpalke. Pri dajanju velikih odmerkov metotreksata je treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe esomeprazola.

Takrolimus
Poročali so, da sočasna uporaba esomeprazola zviša koncentracijo takrolimusa v serumu. Intenzivneje je treba spremljati koncentracijo takrolimusa in delovanje ledvic (očistek kreatinina), odmerek takrolimusa pa prilagoditi, če je treba.

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH
Zmanjšana kislost želodčne vsebine med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonske črpalke, lahko poveča ali zmanjša absorpcijo zdravil, katerih absorpcija je odvisna od pH vrednosti želodčne vsebine. Kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšujejo kislost želodčne vsebine, se lahko absorpcija zdravil kot na primer, ketokonazola, itrakonazola in erlotiniba zniža, poveča pa se absorpcijo digoksina.
Med sočasnim zdravljenjem z omeprazolom (20 mg dnevno) in digoksinom se pri zdravih osebah biološka uporabnost digoksina poveča za 10 % (pri dveh preiskovancih od desetih za do 30 %). O toksičnih učinkih digoksina so redko poročali. Vendar je pri dajanju velikih odmerkov esomeprazola starejšim bolnikom potrebna previdnost. V tem primeru je treba uvesti terapevtsko spremljanje koncentracije digoksina.

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je poglavitni 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.

Diazepam
Sočasno jemanje 30 mg esomeprazola je povzročilo 45 % zmanjšanje očistka substrata za CYP2C19, diazepama.

Fenitoin
Sočasno jemanje 40 mg esomeprazola je povzročilo 13 % povečanje najmanjše plazemske koncentracije fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Priporočamo spremljanje plazemske koncentracije fenitoina ob uvedbi ali ukinitvi esomeprazola.

Vorikonazol
Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal C_{max} in AUC_{τ} vorikonazola (substrat encima CYP2C19) za 15 % oz. 41 %.

Cilostazol
Tako omeprazol kot esomeprazol delujeta kot zaviralca CYP2C19. V navzkrižni študiji je omeprazol v odmerku 40 mg pri zdravih prostovoljcih povečal C_{max} in AUC cilostazola za 18 % oziroma 26 % in pri enem od njegovih aktivnih presnovkov za 29 % oziroma 69 %.

Cisaprid
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 ($t_{½}$) cisaprida brez bistvenega povečanja največje plazemske koncentracije cisaprida. Nekoliko podaljšan interval QTc, ki so ga opažali pri jemanju samega cisaprida, pa ni bil dodatno podaljšan pri sočasnem jemanju esomeprazola in cisaprida (glejte tudi poglavje 4.4).

Varfarin
Klinična preskušanja na bolnikih, ki so poleg varfarina prejemali še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi znotraj sprejemljivega območja. Vendar pa so iz izkušenj v obdobju trženja 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 preiskovancih kažejo na farmakokinetično (PK)/farmakodinamično (PD) medsebojno delovanje med klopidogrelom (300 mg začetni odmerek/75 mg dnevni vzdrževalni odmerek) in esomeprazolom (40 mg na dan peroralno), kar zmanjša izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela za povprečno 40 % in zmanjša največje zavrtje agregacije trombocitov (povzročeno z ADP) za povprečno 14 %.

Če je bil klopidogrel, v študiji pri zdravih preiskovancih, dan skupaj s fiksnim odmerkom kombinacije esomeprazola 20 mg + acetilsalicilne kisline (ASA) 81 mg, se je, v primerjavi s klopidogrelom samim, izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za skoraj 40 %. Kljub temu je bila pri teh preiskovancih raven največjega zavrtja agregacije trombocitov (povzročenega z ADP) enaka tako pri klopidogrelu samem kot tudi pri klopidogrelu + kombinaciji zdravil (esomeprazol + acetilsalicilna kislina (ASA)).

Na podlagi opazovanj in kliničnih študij poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic farmakokinetičnega oz. farmakodinamičnega medsebojnega delovanja esomeprazola z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov. Zaradi previdnosti se je sočasni uporabi klopidogrela treba izogibati.

Preiskovana zdravila brez klinično pomembnih medsebojnih delovanj

Amoksicilin in kinidin
Esomeprazol nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amoksicilina ali kinidina.

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

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

Zdravila, ki zavirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4
Esomeprazol presnavljata encima CYP2C19 in CYP3A4. Sočasno jemanje esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) je povzročilo podvojitev izpostavljenosti (AUC) esomeprazolu. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev CYP2C19 in CYP3A4 lahko več kot podvoji izpostavljenosti esomeprazolu. Vorikonazol, inhibitor CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC_τ omeprazola za 280 %. V nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka ni potrebna. O prilagoditvi odmerka je potrebno razmisliti v primeru hude okvare jeter in v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4
Zdravila, za katera je znano, da spodbujajo encim CYP2C19 ali CYP3A4 ali oba (kot sta rifampicin in šentjanževka), lahko s povečanjem presnove esomeprazola povzročijo znižanje ravni esomeprazola v serumu.

Pediatrična populacija
Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

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. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Študije 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.
Manjše število podatkov o uporabi esomeprazola pri nosečnicah (med 300 in 1000 izidov nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali feto/neonatalno toksičnost.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje
Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. O učinkih esomeprazola pri novorojenčkih in dojenčkih ni dovolj informacij. Esomeprazola se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost
Študije na živalih, v katerih so uporabljali racematno zmes omeprazola peroralno, niso pokazale vplivov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Esomeprazol ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o neželenih učinkih kot sta omotica (občasno) in zamegljen vid (redko) (glejte poglavje 4.8). Če se to pojavi, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila
Med neželenimi učinki, ki so bili v kliničnih preskušanjih (in tudi v obdobju trženja) opisani najpogosteje, so glavobol, bolečine v trebuhu, driska in navzea. Poleg tega je varnostni profil podoben za različne farmacevtske oblike, indikacije zdravljenja, starostne skupine in skupine bolnikov. Z odmerkom povezanih neželenih učinkov niso ugotovili.

Tabelarični pregled neželenih učinkov
V kliničnih preskušanjih in med uporabo esomeprazola v obdobju trženja 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 (≥ 1/10),
- pogosti (≥ 1/100 do < 1/10),
- občasni (≥ 1/1000 do < 1/100),
- redki (≥ 1/10 000 do < 1/1000),
- zelo redki (< 1/10 000),
- neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Organski sistem	**Pogostnost**	**Neželeni učinek**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	levkopenija, trombocitopenija
	zelo redki	agranulocitoza, pancitopenija
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
Presnovne in prehranske motnje	občasni	periferni edemi
	redki	hiponatriemija
	neznana pogostnost	hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); huda hipomagneziemija lahko korelira s hipokalciemijo; hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost
	redki	agitiranost, zmedenost, depresija
	zelo redki	agresivnost, halucinacije
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	omotica, parestezija, somnolenca
	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, driska, flatulenca, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)
	občasni	suha usta
	redki	stomatitis, kandidoza prebavil
	neznana pogostnost	mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	zvišanje jetrnih encimov
	redki	hepatitis z zlatenico ali brez nje
	zelo redki	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih z boleznijo jeter v anamnezi
Bolezni kože in podkožja	občasni	dermatitis, pruritus, osip, urtikarija
	redki	alopecija, fotosenzibilnost

	zelo redki	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
	neznana pogostnost	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	občasni	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
	redki	artralgija, mialgija
	zelo redki	mišična šibkost
Bolezni sečil	zelo redki	intersticijski nefritis; pri nekaterih bolnikih so sočasno poročali tudi o odpovedi levic
Motnje reprodukcije in dojk	zelo redki	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	redki	splošno slabo počutje, močnejše 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
Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem zdravila so zelo 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: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonske črpalke
Oznaka ATC: A02BC05

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

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

Farmakodinamični učinki

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 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.

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 zdravili za učinkovito celjenje ulkusa in odpravo simptomov.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji 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 prejemali raztopino esomeprazola za infundiranje (n = 375) ali placebo (n = 389). Po opravljeni endoskopski hemostazi so bolniki prejemali intravensko infuzijo 80 mg esomeprazola v obdobju 30 min, kateri je sledila neprekinjena infuzija esomeprazola 8 mg/uro ali placebo 72 ur. Po začetnih 72 urah zdravljenja so za zaviranje izločanja želodčne kisline vsi bolniki v odprtem delu raziskave prejemali esomeprazol 40 mg peroralno 27 dni. V 3 dneh se je krvavitev ponovila pri 5,9 % bolnikov, ki so prejemali raztopino esomeprazol, v primerjavi z 10,3 % bolnikov, ki so prejemali placebo. V 30 dneh po zdravljenju je prišlo do ponovne krvavitve pri 7,7 % bolnikov, ki so prejemali esomeprazol v primerjavi s 13,6 % bolnikov, ki so prejemali placebo.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšanega izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

Tako pri otrocih, kot tudi pri odraslih 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. Ti podatki nimajo nobenega kliničnega pomena.

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

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

Klinična učinkovitost
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 bili na dolgotrajnem zdravljenju z zaviralci protonske črpalke, se je pri 61 % bolnikov pojavila klinično nepomembna hiperplazija ECL celic, pri čemer ni prišlo do razvoja atrofičnega gastritisa ali karcinoidnih tumorjev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija
Esomeprazol ni stabilen v kislem okolju in se jemlje peroralno v obliki gastrorezistentnih zrnc. 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 v času med posameznimi odmerki v celoti izloči iz plazme in pri odmerjanju enkrat na dan ne kaže težnje po kopičenju v telesu.

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

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

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

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

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.

Okvara jeter
Presnova esomeprazola je lahko zmanjšana pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja jeter. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter, kar povzroči 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.

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

Starostniki
Pri starostnikih (71–80 let) presnova esomeprazola ni pomembno spremenjena.

Pediatrična populacija
Mladostniki 12 - 18 let:
Po večkratnih odmerkih 20 mg in 40 mg esomeprazola je bila skupna izpostavljenost (AUC) in čas potreben za doseg maksimalne plazemske koncentracije (t_{max}) obeh odmerkov esomeprazola pri mladostnikih, starih od 12 do18 let, podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji:
Študije 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 3000
makrogol 6000
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 omoti (OPA/Al/PE + DES film/Al folija)
Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.
Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omoti (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 *(OPA/Al/PE + DES film/Al folija)*: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 in 100 trdih gastrorezistentnih kapsul, v škatli.

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

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

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite 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. Primite brizgo in jo obrnite ter preverite, da se ni zamašila.
4. Brizgo pritrdite na cev; pri tem pa brizgo držite v istem položaju (z nastavkom, usmerjenim navzgor).
5. Pretresite brizgo in jo namestite tako, da je nastavek usmerjen navzdol. V cev takoj vbrizgajte 5 do 10 ml. Po koncu injiciranja brizgo obrnite in pretresite (brizgo je treba držati tako, da je nastavek usmerjen navzgor; tako se prepreči njena zamašitev).
6. Brizgo obrnite tako, da bo nastavek spodaj in v cev takoj vbrizgajte naslednjih 5 do 10 ml. Postopek ponavljajte, dokler se brizga ne izprazni.
7. Brizgo napolnite s 25 ml vode in 5 ml zraka in po potrebi ponovite postopek, opisan v 5. točki, ter tako odstranite usedlino, ki je ostala v brizgi. Za čiščenje nekaterih sond je potrebnih 50 ml vode.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm
Nemčija

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

H/10/00576/001-050

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.01.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 02.02.2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.07.2025