POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Nillar 20 mg gastrorezistentne tablete
Nillar 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg esomeprazola v obliki magnezijevega esomeprazolata dihidrata.
Ena tableta vsebuje 40 mg esomeprazola v obliki magnezijevega esomeprazolata dihidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom:
Ena 20 mg gastrorezistentna tableta vsebuje 12,90 mg – 14,76 mg saharoze in 0,81 mg glukoze.
Ena 40 mg gastrorezistentna tableta vsebuje 25,81 mg – 29,52 mg saharoze in 1,61 mg glukoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna tableta

20 mg:
Svetlo rožnate, ovalne, filmsko obložene tablete.

40 mg:
Rožnate, ovalne, filmsko obložene tablete, z razdelilno zarezo na obeh straneh. Tableta se lahko deli na enaka odmerka.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nillar 20 mg/40 mg gastrorezistentne tablete so indicirane za:

Odrasli

Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)
- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa,
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov z ozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni,
- simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB).

V kombinaciji z ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe s *Helicobacter pylori* in
- celjenje razjede na dvanajstniku v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve razjede na želodcu pri bolnikih z razjedami v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*.

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID)
- zdravljenje razjed na želodcu, ki so povezane z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili,
- preprečevanje razjed na želodcu in dvanajstniku, ki so povezane z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za razjede.

Preprečevanje ponovne krvavitve peptične razjede, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Mladostniki, stari 12 let in več

Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)
- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa,
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov z ozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni,
- simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB).

V kombinaciji z antibiotiki pri zdravljenju razjed dvanajstnika povzročenega s *Helicobacter pylori.*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)
- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
  40 mg enkrat na dan 4 tedne.
  Za bolnike, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil, ali če simptomi vztrajajo, so priporočljivi nadaljnji štirje tedni zdravljenja.

- dolgotrajno zdravljenje bolnikov z ozdravljenim 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 nadzor simptomov ni bil dosežen po štirih tednih, je treba pri bolniku opraviti dodatne preiskave. Ko so simptomi enkrat odpravljeni, jih lahko bolnik pozneje 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 razjed na želodcu in dvanajstniku zaradi zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili se jemanja zdravila po potrebi za nadaljnji nadzor simptomov ne priporoča.

V kombinaciji z ustreznim antibiotičnim zdravljenjem za odpravo okužbe s Helicobacter pylori in
- celjenje razjede na dvanajstniku v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve razjede na želodcu pri bolnikih z razjedami v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori.*
  20 mg zdravila Nillar, 1 g amoksicilina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan v obdobju 7 dni.

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili
- Zdravljenje razjed na želodcu, ki so povezane z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili:
  Običajen odmerek je 20 mg enkrat dnevno. Zdravljenje traja 4 do 8 tednov.

- Preprečevanje razjed na želodcu in dvanajstniku, ki so povezane z zdravljenjem z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za razjede:
  20 mg enkrat dnevno.

Preprečevanje ponovne krvavitve peptične razjede, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja
40 mg enkrat na dan 4 tedne za preprečevanje ponovne krvavitve iz peptičnih razjed, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja.

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma
Priporočeni začetni odmerek je 40 mg gastrorezistentna tableta zdravila Nillar dvakrat na dan. Odmerek je potrebno nato prilagoditi posamezniku in nadaljevati z zdravljenjem dokler obstajajo klinične potrebe. Na osnovi dostopnih kliničnih podatkov je bolezen pri večini bolnikov mogoče nadzorovati z odmerki esomeprazola med 80 in 160 mg dnevno. Pri odmerkih, ki presegajo 80 mg dnevno, je odmerek potrebno razdeliti in ga dati dvakrat na dan.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic
Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično insuficienco je treba take bolnike zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter
Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne smemo preseči največjega odmerka 20 mg esomeprazola (glejte poglavje 5.2).

Starejši
Pri starejših osebah prilagajanje odmerka ni potrebno.

Pediatrična populacija

Mladostniki, stari 12 let ali več
Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)
- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
  40 mg enkrat na dan 4 tedne.
  Za bolnike, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil, ali če simptomi vztrajajo, so priporočljivi nadaljnji štirje tedni zdravljenja.

- dolgotrajno zdravljenje bolnikov z ozdravljenim 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 nadzor simptomov po štirih tednih ni bil dosežen, je potrebno pri bolniku opraviti dodatne preiskave. Ko so simptomi enkrat

odpravljeni, jih lahko bolnik pozneje uspešno nadzoruje z odmerkom 20 mg enkrat na dan.

Zdravljenje razjede na dvanajstniku, ki je posledica okužbe s Helicobacter pylori
Pri izbiri ustreznega kombiniranega zdravljenja je treba upoštevati uradne nacionalne, regionalne in lokalne smernice glede odpornosti proti bakterijam, trajanja zdravljenja (najpogosteje 7 dni, včasih tudi do 14 dni) in ustrezne uporabe antibiotikov. Zdravljenje mora nadzorovati specialist.

Priporočeno odmerjanje je:

Telesna masa	Odmerjanje
30 - 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: zdravilo Nillar 20 mg gastrorezistentne tablete, amoksicilin 750 mg in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase, uporablja se vsa zdravila skupaj dvakrat na dan, en teden.
> 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: zdravilo Nillar 20 mg gastrorezistentne tablete, amoksicilin 1g in klaritromicin 500 mg, uporablja se vsa zdravila skupaj dvakrat na dan, en teden.

Otroci, mlajši od 12 let
Ker ni na voljo nobenih podatkov se zdravila Nillar ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let.

Način uporabe

Tablete mora bolnik pogoltniti cele, s tekočino. Tablet se ne sme žvečiti ali drobiti.
Bolniki, ki imajo težave pri požiranju, lahko tablete tudi dispergirajo v pol kozarca negazirane vode. Ne sme se uporabiti nobene druge tekočine, saj bi se gastrorezistentna obloga lahko raztopila. Vsebino v kozarcu je treba mešati, dokler se tablete ne razpustijo in tekočino skupaj s peletami popiti takoj ali v 15 minutah. Kozarec je treba izprati s pol kozarca vode in tudi to popiti. Pelet se ne sme žvečiti ali drobiti.

Bolnikom, ki ne morejo požirati, se tablete lahko dispergira v negazirani vodi, nastalo suspenzijo pa se jim da po gastrični sondi oziroma cevki. Pomembno je, da je ustreznost izbrane brizge in cevke skrbno preverjena. Za navodila za pripravo in dajanje zdravila glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
Esomeprazola se ne sme jemati sočasno z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru kakršnih koli opozorilnih simptomov (npr. izrazitega nenamernega izgubljanja telesne mase, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na želodčno razjedo ali pri potrjeni diagnozi želodčne razjede je treba najprej izključiti možnost maligne bolezni, 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 eno leto), so potrebna redna preverjanja.

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 kombiniranega zdravljenja s tremi učinkovinami. Klaritromicin je močan zaviralec encima CYP3A4, zato je treba pri zdravljenju s tremi učinkovinami hkrati upoštevati kontraindikacije zanj in njegova medsebojna delovanja pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki se presnavljajo preko encima CYP3A4, kakor je npr. cisaprid.

Gastrointestinalne okužbe
Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za pojav gastrointestinalnih okužb, npr. z bakterijama *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

Absorpcija vitamina B12
Esomeprazol lahko, kot drugi zaviralci izločanja želodčne kisline, zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi zalogami vitamina B12 v telesu ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12 pri dolgotrajnem zdravljenju.

Hipomagneziemija
Poročali so o hudi hipomagneziemiji pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je esomeprazol, najmanj tri mesece in v večini primerov eno leto. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotičnost in ventrikularna aritmija, vendar so lahko pritajeni in jih pogosto spregledamo. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po dodajanju magnezija in prenehanju jemanja zaviralca protonske črpalke.
Pri bolnikih, za katere se predvideva dolgotrajno zdravljenje ali ki jemljejo zaviralce protonske črpalke z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), mora zdravnik razmisliti o meritvah ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke in v rednih presledkih med zdravljenjem.

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

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 zdravilom Nillar. 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 z atazanavirjem ni priporočljivo (glej poglavje 4.5). Če se oceni, da je kombinacija atazanavirja in zaviralca protonske črpalke neizogibna, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje bolnika v kombinaciji z zvišanjem odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja; pri čemer naj ne bi presegli odmerka 20 mg esomeprazola.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19, zato je treba ob začetku ali zaključku zdravljenja z esomeprazolom upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo prek encima CYP2C19. Medsebojno delovanje so opazili med klopidogrelom in esomeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Zaradi previdnosti je sočasno uporabo esomeprazola in klopidogrela treba odsvetovati.

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 (*Severe cutaneous adverse reactions* - SCARs)
O hudih kožnih neželenih učinkih, kot so multiformni eritem (ME), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), 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 zdravilom Nillar (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 z znanim učinkom
Zdravilo vsebuje glukozo in saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo ali malabsorbcijo 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

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH
Zmanjšanje nastajanja želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonske črpalke (PPI) lahko zmanjša ali poveča absorpcijo zdravil, katerih mehanizem absorpcije je odvisen od stopnje kislosti (pH) v želodcu. Tako kot pri uporabi drugih zaviralcev izločanja želodčne kisline ali antacidov se lahko absorpcija zdravil, ki vsebujejo npr. ketokonazol, itrakonazol in erlotinib med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša, 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 terapevtsko spremljati serumske koncentracije digoksina.

Zaviralci proteaz
Poročali so o interakciji omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaze. Klinični pomen in mehanizmi teh interakcij niso vedno znani. Povečan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Drugi možni mehanizmi interakcije potekajo preko zaviranja encima CYP2C19. Za atazanavir in nelfinavir so pri sočasni uporabi z omeprazolom poročali o njuni manjši serumski koncentraciji, zato sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavirja / 100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih povzročilo znatno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju (približno 75 % zmanjšanje vrednosti AUC, C_{max} in C_{min}). Povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg ni kompenziralo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Sočasno dajanje omeprazola (20 mg enkrat na dan) in 400 mg atazanavirja /100 mg ritonavirja zdravim prostovoljcem je povzročilo približno 30-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju v primerjavi z izpostavljenostjo, ki so jo opazili pri 300 mg atazanavirja / 100 mg ritonavirja enkrat na dan brez omeprazola 20 mg enkrat na dan. Sočasna uporaba omeprazola (40 mg enkrat na dan) je zmanjšala srednjo vrednost AUC, C_{max} in C_{min} nelfinavirja za 36–39 % in srednjo vrednost AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega presnovka 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).
Za sakvinavir (sočasno z ritonavirjem) so poročali o zvišanih koncentracijah v serumu (80–100 %) pri sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg enkrat na dan). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunavirju (sočasno z ritonavirjem) in amprenavirju (sočasno z ritonavirjem). Zdravljenje z esomeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost amprenavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirjem in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost lopinavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirjem).

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 se tudi presnavljajo preko CYP2C19, npr. z diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom ipd., lahko plazemske koncentracije teh zdravil povečane in bo morda potrebno zmanjšati njihov odmerek. 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. Priporočljivo je spremljati plazemske koncentracije fenitoina ob uvedbi in zaključku zdravljenja z esomeprazolom.

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

Varfarin

Klinična preskušanja pri bolnikih, ki so poleg varfarina prejemali še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so bili koagulacijski časi v sprejemljivem območju. Vendar pa so v obdobju po prihodu zdravila na trg poročali o posameznih primerih klinično pomembnega zvišanja vrednosti INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa) pri sočasni uporabi. Zato je ob uvedbi in zaključevanju sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom oziroma drugimi kumarinskimi derivati priporočljivo spremljanje bolnikovega stanja.

Cilostazol
Omeprazol tako kot esomeprazol zavira encim CYP2C19. Omeprazol v odmerkih 40 mg pri zdravih prostovoljcih v navzkrižni študiji, poveča 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 ($t_{1/2}$) cisaprida, brez bistvenega povečanja njegove največje plazemske koncentracije. Nekoliko podaljšan interval QTc, ki so ga opažali pri jemanju samega cisaprida, pa ni bil dodatno podaljšan pri sočasnem jemanju cisaprida in esomeprazola (glejte tudi poglavje 4.4).

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 posledično 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 PK/PD medsebojnega delovanja esomeprazola z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov. Zaradi previdnosti je sočasno uporabo klopidogrela potrebno odsvetovati.

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 potrebno.

Metotreksat
Ob sočasni uporabi z zaviralci protonske črpalke, so pri nekaterih bolnikih poročali o povišanju koncentracije metotreksata. Pri dajanju velikih odmerkov metotreksata je treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe esomeprazola.

Preiskovana zdravila brez klinično pomembnih medsebojnih delovanj
Amoksicilin in kinidin
Ugotovljeno je bilo, da esomeprazol nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amoksicilina ali kinidina.

Naproksen ali rofekoksib
Kratkotrajne študije, ki so ovrednotile sočasno uporabo esomeprazola z naproksenom ali rofekoksibom, niso pokazale klinično pomembnih farmakokinetičnih medsebojnih delovanj.

Vplivi 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 dvakrat poveča izpostavljenost esomeprazolu. Vorikonazol, zaviralec CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC_{τ} omeprazola za 280 %. Običajno v nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka esomeprazola ni potrebna. Vendar pa je o prilagoditvi odmerka potrebno razmisliti pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali če je indicirano dolgotrajno zdravljenje.

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4
Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 ali CYP3A4 ali oba, (npr. rifampicin in šentjanževka) lahko zaradi povečanja metabolizma esomeprazola vodijo v zmanjšanje esomeprazola v plazemskih koncentracijah.

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

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost
Ni zadostnih kliničnih podatkov o vplivu na nosečnice, ki so bile izpostavljene esomeprazolu. Podatki epidemioloških študij o velikem številu izpostavljenih nosečnosti med uporabo racemne mešanice omeprazola, ne kažejo vpliva na pojavljanje malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Raziskave na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Raziskave na živalih z uporabo racemne mešanice niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, porod ali poporodni razvoj. Pri predpisovanju esomeprazola nosečnicam je potrebna previdnost. Zmeren obseg podatkov o nosečnicah (od 300 do 1 000 izidov nosečnosti) ne kaže, da bi esomeprazol povzročal malformacije, fetotoksične učinke ali toksične učinke na novorojenčka.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive 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 zadostnih informacij. Esomeprazola se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost
Študije na živalih, v katerih so uporabljali racemno zmes omeprazola peroralno, niso pokazale vplivov na plodnost.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Esomeprazol ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. 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 po prihodu zdravila na trg) poročani 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 povezani neželeni učinki niso bili ugotovljeni.

Tabelarični pregled neželenih učinkov
V kliničnih preskušanjih in med uporabo esomeprazola v obdobju po prihodu zdravila na trg so ugotovili ali sumili na naslednje neželene učinke. Noben izmed teh učinkov ni bil odvisen od odmerka. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja skladno z MedDRA konvencijo: zelo pogosti (≥1/10); pogosti (≥1/100 do <1/10); občasni (≥1/1 000 do <1/100); redki (≥1/10 000 do <1/1 000); zelo redki (<1/10 000), neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

	Pogosti	**Občasni**	**Redki**	**Zelo redki**	**Neznana pogostnost**
Bolezni krvi in limfatičnega sistema			levkopenija, trombocitopenija	agranulocitoza, pancitopenija	
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostne reakcije, npr. povišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok		
Presnovne in prehranske motnje		periferni edem	hiponatriemija		hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4), huda hipomagneziemija je lahko povezana s hipokalciemijo, hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija
Psihiatrične motnje		nespečnost	vznemirjenost, zmedenost, depresija	agresivnost, halucinacije	
Bolezni živčevja	glavobol	omotica, parestezija, somnolenca	motnje okusa		
Očesne bolezni			zamegljen vid		
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta		vrtoglavica			
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora			bronhospazem		

	Pogosti	Občasni	Redki	Zelo redki	Neznana pogostnost
Bolezni prebavil	bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, flatulenca, navzea/ bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)	suha usta	stomatitis, gastrointestinalna kandidiaza		mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		povečane vrednosti jetrnih encimov	hepatitis z zlatenico ali brez nje	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter	
Bolezni kože in podkožja		dermatitis, srbenje, izpuščaji, koprivnica	izpadanje las, občutljivost za svetlobo	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)	artralgija, mialgija	mišična šibkost	
Bolezni sečil				intersticijski nefritis; pri nekaterih bolnikih so sočasno poročali tudi o ledvični odpovedi	
Motnje reprodukcije in dojk				ginekomastija	
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije			splošno 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
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

Simptomi
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.

Zdravljenje
Specifičen antidot ni znan. Esomeprazol se v veliki meri veže na plazemske proteine in ga zato z dializo ne moremo zlahka odstraniti iz telesa. Kakor velja tudi za vse druge primere prevelikega odmerjanja, mora biti zdravljenje simptomatsko, uporabiti pa je potrebno splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB); zaviralci protonske črpalke,
oznaka ATC: A02BC05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola in zmanjša izločanje želodčne kisline po posebnem, ciljno usmerjenem mehanizmu delovanja. Je specifičen zaviralec kislinske črpalke v parietalnih celicah. Tako R-izomer kot 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 v parietalnih celicah, kjer zavira encim H^+K^+-ATP-azo–protonsko črpalko in zavira tako bazalno kot spodbujeno izločanje želodčne kisline.

Farmakodinamični učinki
Učinek esomeprazola po peroralnem odmerku 20 ali 40 mg nastopi v eni uri. Po večkratnih 20 mg odmerkih esomeprazola enkrat na dan se v petih dneh srednja največja vrednost izločene želodčne kisline po stimulaciji s pentagastrinom zmanjša za 90 %, merjeno 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 višji od 4 povprečno 13 ur (srednja vrednost), po petih dneh peroralnega odmerjanja 40 mg esomeprazola pa za 17 ur (srednja vrednost) v 24-urnem obdobju. 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 ugotovili odvisnost zaviranja izločanja želodčne kisline od izpostavljenosti zdravilu.

Terapevtski učinki zaviranja izločanja želodčne kisline
Pri odmerku 40 mg esomeprazola pride do ozdravitve refluksnega ezofagitisa 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 ustreznimi antibiotiki je uspešno odpravilo okužbo s *H. pylori* pri približno 90 % bolnikov.
Pri razjedah na dvanajstniku brez zapletov po enotedenskem zdravljenju za odpravo okužbe s *H. pylori* ni več potrebe po nadaljnji monoterapiji z antisekrecijskim zdravilom za učinkovito zacelitev razjede in odpravo simptomov.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji so sodelovali bolniki z endoskopsko potrjeno krvavitvijo peptične razjede, karakterizirani po Forrestu v Ia, Ib, IIa ali IIb (9 %, 43 %, 38 % oz. 10 %) in po naključnem izboru prejemali esomeprazol v obliki raztopine za infundiranje (n=375) ali placebo (n=389). Po opravljeni endoskopski hemostazi so bolniki prejemali 80 mg esomeprazola v obliki 30-minutne intravenske infuzije, kateri je sledila neprekinjena infuzija v odmerku 8 mg na uro, ali placebo 72 ur. Po začetnih 72 urah zdravljenja so vsi bolniki prejeli 40 mg peroralni odmerek esomeprazola, ki so ga za zaviranje izločanja želodčne kisline jemali naslednjih 27 dni. V 3 dneh se je krvavitev ponovila pri 5,9 % bolnikov, ki so prejemali esomeprazol, v primerjavi z 10,3 % bolnikov, ki so prejemali placebo. 30 dni po zdravljenju se je krvavitev ponovila pri 7,7 % bolnikov iz skupine, ki je prejemala esomeprazol, medtem ko je bilo ponovitev v placebni skupini 13,6 %.

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), kar bi lahko bilo povezano s povečanimi koncentracijami gastrina v serumu. Ti podatki nimajo nobenega kliničnega pomena.

Poročali so, da se pri dolgotrajnem zdravljenju z antisekretornimi zdravili želodčne glandularne ciste pojavljajo z nekoliko večjo pogostnostjo. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline. So benigne in kot kaže 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 okužb, npr. s *Salmonello, Campylobacter* in pri hospitaliziranih bolnikih možnost okužbe s *Clostridium difficile.*

<u>Klinična učinkovitost</u>
V dveh raziskavah z ranitidinom kot aktivno primerjavo je imel esomeprazol boljši učinek na zdravljenje želodčnih razjed pri bolnikih, ki so uporabljali nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s tistimi, ki selektivno delujejo na COX-2.

V dveh raziskavah s placebom kot primerjavo je imel esomeprazol boljši učinek na preprečevanje razjede na želodcu in dvanajstniku pri bolnikih, ki uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila (starost > 60 let in/ali razjeda v anamnezi), vključno s tistimi, ki selektivno delujejo na COX-2.

<u>Pediatrična populacija</u>
V študiji pediatričnih bolnikov z GERB (starih od manj kot 1 leto do 17 let), ki so dolgotrajno prejemali zaviralec protonske črpalke, so se pri 61 % otrok razvile manjše stopnje ECL

celične hiperplazije z neznanim kliničnim pomenom in brez 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 uporabnost 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 % oziroma 68 %.

Vnos hrane zakasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to nima bistvenega vpliva na njegovo delovanje na kislost v želodcu.

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 preko citokromskega sistema P450 (CYP). Poglavitni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfičnega CYP2C19, ki je odgovoren za tvorbo hidroksi- in demetiliranih presnovkov esomeprazola. Preostali del pa je odvisen od druge specifične izo-oblike, CYP3A4, ki je odgovorna za tvorbo esomeprazol sulfona, glavnega presnovka esomeprazola v plazmi.

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

Celotni plazemski očistek esomeprazola znaša približno 17 l/h po enkratnem odmerku in približno 9 l/h po večkratnih odmerkih. Razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 1,3 h po večkratnih odmerkih enkrat na dan. Esomeprazol se med posameznimi odmerki v celoti izloči iz plazme in se pri odmerjanju enkrat na dan ne kopiči 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 je mogoče najti manj kot 1 % nespremenjene učinkovine.

Linearnost/nelinearnost
Farmakokinetiko esomeprazola so preučevali pri odmerkih do 40 mg dvakrat na dan. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) se pri večkratnem odmerjanju esomeprazola poveča. 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 presnavljalci
Približno 2,9 ± 1,5 % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19 in jih imenujemo slabi presnavljalci. Pri teh posameznikih presnovo esomeprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Po večkratnem dajanju odmerkov 40 mg esomeprazola enkrat na dan je

bila povprečna 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 (esomeprazol dobro presnavljajo). Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so se povečale za približno 60 %. Ti izsledki nimajo nikakršnega vpliva na odmerjanje esomeprazola.

Starejši
Presnova esomeprazola pri starejših bolnikih (starih od 71 do 80 let) ni bistveno spremenjena.

Spol
Po enkratnem 40 mg odmerku esomeprazola je povprečna 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 nimajo nikakršnega vpliva na odmerjanje esomeprazola.

Jetrna okvara
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 v delovanju jeter ne smemo preseči največjega odmerka 20 mg esomeprazola. Pri odmerjanju enkrat na dan se esomeprazol in njegovi poglavitni presnovki ne kopičijo v telesu.

Ledvična okvara
Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic niso opravili nobenih raziskav. Ker se presnovki esomeprazola izločajo preko ledvic, osnovna učinkovina pa ne, ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic spremenjena.

Pediatrična populacija
Mladostniki, stari 12 - 18 let:
Po večkratnih odmerkih 20 mg in 40 mg esomeprazola sta bila skupna izpostavljenost (AUC) in čas, potreben za doseganje največje koncentracije zdravila v plazmi (t_{max}) pri mladostnikih, starih od 12 do18 let, pri obeh odmerkih esomeprazola 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 na podganah z uporabo racemne mešanice so pokazale hiperplazijo želodčnih celic ECL in karcinoide. Ti učinki zdravila na želodec pri podganah so posledica neprekinjene in izrazite hipergastrinemije, do katere pride kot posledica zmanjšane tvorbe želodčne kisline in jih opažamo po dolgotrajnem dajanju zaviralcev izločanja želodčne kisline podganam.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete
saharoza

koruzni škrob
tekoča glukoza
hidroksipropilceluloza
povidon
smukec
titanov dioksid (E 171)
kopolimer metakrilne kisline in etil akrilata (1:1)
glicerilmonostearat
propilenglikol
stearinska kislina
polisorbat 80
simetikon
mikrokristalna celuloza
makrogol 6000
krospovidon
brezvodni koloidni silicijev dioksid
magnezijev stearat

Obloga tablete
hipromeloza
makrogol 6000
titanov dioksid (E 171)
smukec
rdeči železov oksid (E 172)
Samo pri 20 mg: rumeni železov oksid (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti iz aklarja/aluminija:
18 mesecev

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija:
24 mesecev

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE):
24 mesecev
Rok uporabnosti po prvem odprtju: 6 mesecev.
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C. Vsebnik mora biti ves čas tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija in pretisni omoti iz aklarja/aluminija:
Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE):
Pogoji shranjevanja pred odprtjem plastenke iz HDPE:
Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.
Za pogoje shranjevanja plastenke po prvem odprtju glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/aluminija ali iz aklarja/aluminija s/z 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 in 100x1 gastrorezistentnimi tabletami.

Plastenke iz polietilena visoke gostote (HDPE) s pokrovčkom iz polipropilena (PP) in sušilnim sredstvom s 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 in 250 gastrorezistentnimi tabletami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Dajanje zdravila s pomočjo želodčne cevke

1. Tableto dajte v primerno brizgo, nato pa brizgo napolnite s približno 25 ml vode in približno 5 ml zraka.
   Pri nekaterih cevkah je treba tableto dispergirati v 50 ml vode, da se tako prepreči, da bi pelete zamašile cevko.
2. Brizgo je treba pričeti takoj stresati in jo pretresati približno 2 minuti, da se tableta dispergira.
3. Brizgo držite s konico obrnjeno navzgor in preverite, da se konica ni zamašila.
4. Brizgo pritrdite na cevko, pri tem pa brizgo držite v zgoraj navedenem položaju.
5. Pretresite brizgo in jo namestite tako, da je konica usmerjena navzdol. V cevko takoj vbrizgajte 5 do 10 ml. Po koncu injiciranja brizgo obrnite in pretresite. Brizgo držite tako, da je konica usmerjena navzgor, da se tako prepreči njena zamašitev.
6. Brizgo obrnite tako, da bo konica obrnjena navzdol, in v cevko 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 cevk je potrebnih 50 ml vode.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova ulica 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/09/02329/001-066

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 09. 03. 2009
Datum zadnjega podaljšanja: 16. 05. 2013

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

21. 2. 2026