

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esogasec 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

Esogasec 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

Esogasec 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

Belo neprozorno telo kapsule in svetlo rumen neprozoren pokrovček kapsule, ki vsebuje bele do sivo bele gastrorezistentne pelete. Velikost kapsule 3.

Esogasec 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

Belo neprozorno telo kapsule in svetlo oranžen neprozoren pokrovček kapsule, ki vsebuje bele do sivo bele gastrorezistentne pelete. Velikost kapsule 1.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Kapsule Esogasec so indicirane za:

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)

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

V kombinaciji z ustreznim antibakterijskim režimom zdravljenja za odpravo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in

- zdravljenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve peptičnih ulkusov pri bolnikih z ulkusi v povezavi z okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori*.

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)

Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR.

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

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnih ulkusov, kot nadaljevanje i.v. zdravljenja

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma

Mladostniki, stari 12 let ali več

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)

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

V kombinaciji z antibiotiki pri zdravljenju duodenalnih ulkusov, ki so posledica okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Kapsule je treba pogoltniti cele s tekočino. Kapsul se ne sme žvečiti ali zdrobiti. Bolniki, ki imajo težave pri požiranju, lahko kapsulo odprejo in vsebino kapsule vmešajo v pol kozarca negazirane vode. Nobene druge tekočine ne smejo uporabiti, saj bi ta lahko raztopila gastrorezistentno oblogo. Tekočino s peletami naj premešajo in popijejo takoj ali v 30 minutah. Kozarec naj izperejo s pol kozarca vode in popijejo. Pelet ne smejo žvečiti ali zdrobiti.

Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več

Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
40 mg enkrat na dan 4 tedne.
Za bolnike, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil, ali ki imajo dolgotrajne simptome, priporočamo dodatne 4 tedne zdravljenja.
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni
20 mg enkrat na dan.
- simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)
20 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če po 4 tednih ne dosežete nadzora simptomov, je potrebno pri bolniku opraviti dodatne preiskave. Ko so simptomi odpravljeni, je nadaljnji nadzor simptomov lahko dosežen z odmerkom 20 mg enkrat na dan. Odrasli lahko odmerek 20 mg enkrat na dan jemljejo tudi po potrebi. Bolnikom s tveganjem za nastanek želodčnih in duodenalnih ulkusov zaradi zdravljenja z NSAR, se jemanje zdravila po potrebi za nadaljnji nadzor simptomov ne priporoča.

Odrasli

V kombinaciji z ustreznim antibakterijskim režimom zdravljenja za odpravo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* in

- zdravljenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve peptičnih ulkusov pri bolnikih z ulkusi v povezavi z okužbo z bakterijo *Helicobacter pylori*.

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

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)

Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR:
Običajni odmerek je 20 mg enkrat na dan. Zdravljenje traja 4–8 tednov.

Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR pri bolnikih s tveganjem:
20 mg enkrat na dan.

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnih ulkusov, kot nadaljevanje i.v. zdravljenja
40 mg enkrat na dan 4 tedne za preprečevanje ponovne krvavitve peptičnih ulkusov, kot nadaljevanje i.v. zdravljenja.

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma

Priporočen začetni odmerek je 40 mg esomeprazola dvakrat na dan. Odmerek je potrebno nato prilagoditi posamezniku in nadaljevati z zdravljenjem dokler obstajajo klinične indikacije. Na osnovi kliničnih podatkov, ki so na voljo, lahko bolezen pri večini bolnikov nadzorujemo z odmerkom med 80 in 160 mg esomeprazola na dan. Z odmerkom višjim od 80 mg na dan, je potrebno odmerek razdeliti in dati dvakrat na dan.

Mladostniki, stari 12 let ali več

Zdravljenje duodenalnega ulkusa, ki je posledica okužbe z bakterijo *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 pa tudi do 14 dni), in ustrezno uporabo antibiotikov. Zdravljenje mora nadzorovati specialist.

Priporočeno odmerjanje je:

Telesna masa	Odmerjanje
30-40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: esomeprazol 20 mg, amoksisicilin 750 mg in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase, uporaba vseh skupaj dvakrat na dan, en teden.
> 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: esomeprazol 20 mg, amoksisicilin 1g in klaritromicin 500 mg, uporaba vseh skupaj dvakrat na dan, en teden.

Otroci, stari do 12 let

Esomeprazol se ne sme uporabljati pri otrocih, starih do 12 let, saj podatkov ni na voljo.

Motnje delovanja ledvic

Pri bolnikih z motnjami delovanja ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba take bolnike zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

Motnje delovanja jeter

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

Starejši

Prilagoditev odmerka pri starejših ni potrebna.

4.3 Kontraindikacije

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

Esomeprazol ne smemo uporabljati sočasno z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru kakršnihkoli opozorilnih simptomov (npr. izrazitega nenamernega hujšanja, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na želodčni ulkus ali potrjeni diagnozi želodčnega ulkusa je treba najprej izključiti možnost malignega procesa, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z esomeprazolom ublažilo simptome in tako zakasnilo postavitev diagnoze.

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

Bolnikom, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba naročiti, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se značilnosti simptomov spremenijo. Pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi je treba upoštevati posledice morebitnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi nihanja plazemskih koncentracij esomeprazola (glejte poglavje 4.5).

Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo okužbe z bakterijo *Helicobacter pylori* je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh komponent kombinirane trojne terapije z drugimi zdravili. Klaritromicin je močan zaviralec encima CYP3A4, zato je treba pri trojni terapiji upoštevati kontraindikacije zanj in njegovo medsebojno delovanje pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki se presnavljajo prek encima CYP3A4, kot je npr. cisaprid.

Zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za gastrointestinalne okužbe, npr. z bakterijami vrste *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavira ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če presodite, da se kombinaciji esomeprazola in atazanavira ne morete izogniti, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje v kombinaciji z zvišanjem odmerka atazanavira na 400 mg s 100 mg ritonavira, pri čemer naj ne bi presegl odmerka esomeprazola 20 mg.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19. Če se uvaja ali zaključuje zdravljenje z esomeprazolom je treba razmisliti o možnem medsebojnem delovanju z zdravili, ki se presnavljajo prek encima CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje med klopidogrelom in omeprazolom (glejte poglavje 4.5). Kliničen pomen tega medsebojnega delovanja je nejasen. Zaradi previdnosti se odsvetuje sočasna uporaba esomeprazola in klopidogrela.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišan nivo CgA lahko ovira preiskave za nevroendokrine tumorske celice. Da bi preprečili ta vpliv, je potrebno pred meritvijo CgA zdravljenje z esomeprazolom začasno prekiniti za najmanj pet dni.

Esomeprazol, kot drugi zaviralci izločanja želodčne kisline, lahko zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamin). 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.

Zaviralci protonske črpalke, še posebej, če se uporabljajo v visokih odmerkih in dolgo časa (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših ali v prisotnosti drugih prepoznanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo splošno tveganje za zlome za 10-40 %. Nekatera povečanja so lahko

posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo dobiti oskrbo v skladu z veljavnimi kliničnimi smernicami in morajo imeti ustrezen vnos vitamina D in kalcija.

Hipomagneziemija:

Pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci protonske črpalke, kot je esomeprazol, najmanj tri mesece in v večini primerov eno leto, so poročali o hudi hipomagneziemiji. Pojavijo se lahko hude manifestacije hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in ventrikularna aritmija, vendar se lahko začnejo zahrbtno in so lahko spregledani. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po zamenjavi magnezija in prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

Pri bolnikih, pri katerih se pričakuje dolgotrajno zdravljenje ali jemljejo zaviralce protonske črpalke z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemija (npr. diuretiki), morajo zdravstveni delavci razmisliti o merjenju ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in občasno med zdravljenjem.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH

Zmanjšana kislost želodčne vsebine med zdravljenjem z esomeprazolom lahko poveča ali zmanjša absorpcijo drugih zdravil, če stopnja kislosti želodčne vsebine vpliva na njihov mehanizem absorpcije. Kot pri uporabi antacidov oziroma drugih zaviralcev izločanja želodčne kisline, se lahko tudi med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija ketokonazola in itrakonazola in zveča absorpcija digoksina. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih preiskovancih povečalo biološko uporabnost digoksina za 10 % (do 30 % pri dveh od desetih oseb). Poročila o toksičnosti digoksina so redka. Vendar pa je potrebna previdnost pri uporabi visokih odmerkov esomeprazola pri starejših bolnikih. Potrebno je povečano spremljanje terapevtskega učinka digoksina.

Poročajo o medsebojnem delovanju omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaze. Klinični pomen in mehanizem takega medsebojnega delovanja nista vedno znana. Povečan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Druga možna medsebojna delovanja potekajo preko zaviranja encima CYP2C19. Za atazanavir in nelfinavir poročajo o njuni zmanjšani ravni v serumu pri uporabi omeprazola, 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 izpostavljenost atazanaviru v primerjavi z izpostavljenostjo atazanaviru pri kombinaciji 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira enkrat na dan brez omeprazola 20 mg enkrat na dan. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) je zmanjšalo AUC, C_{max} in C_{min} nelfinavira za 36-39 % in povprečno AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega presnovka M8 za 75-92 %. Pri sakvinaviru (sočasno s ritonaviro), poročajo o zvišanih ravneh v serumu (za 80-100 %) pri sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg enkrat na dan). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunaviru (sočasno z ritonaviro) in amprenaviru (sočasno z ritonaviro). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost amprenaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonaviro in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonaviro). Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih lastnosti omeprazola in esomeprazola, sočasna uporaba esomeprazola in atazanavira ni priporočljiva, sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavira pa je kontraindicirana.

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je pglavitni encim za presnovo esomeprazola. Zato so pri kombiniranju esomeprazola z zdravili, ki se tudi presnavljajo z encimom CYP2C19, kot so diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin ipd., lahko plazemske koncentracije teh zdravil povečane in bo potrebno zmanjšanje njihovega odmerka. To je treba še posebej upoštevati pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi. Sočasno jemanje 30 mg esomeprazola je povzročilo 45 % zmanjšanje očistka substrata za encim CYP2C19, diazepama. Sočasno jemanje 40 mg esomeprazola pa je povzročilo 13 % povečanje najmanjše plazemske ravni fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Priporočeno je spremljanje plazemske koncentracije fenitoina ob uvedbi ali ukinitvi esomeprazola. Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal C_{max} in AUC_{τ} vorikonazola (substrat encima CYP2C19) za 15 % oz. 41 %.

Klinična preskušanja na bolnikih, ki so poleg varfarina prejeli še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi v ustreznem območju. Vendar pa so v obdobju trženja zdravila pri sočasni uporabi poročali o posameznih primerih povečanega INR, ki je bilo klinično pomembno. Zato je ob začetku in koncu sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom oziroma drugimi kumarinskimi derivati priporočljivo spremljanje bolnika.

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

esomeprazol nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amoksicilina ali kinidina.

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

V navzkrižni klinični študiji so klopidoogrel (300 mg začetni odmerek, nato 75 mg na dan) sam in z omeprazolom (80 mg ob istem času kot klopidoogrel) dajali 5 dni. Izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidoogrela se je zmanjšala za 46 % (dan 1) in 42 % (dan 5), ko so klopidoogrel in omeprazol dajali sočasno. Povprečno zaviranje agregacije trombocitov (IPA – “*Inhibition of platelet aggregation*”) je bilo zmanjšano za 47 % (24 ur) in 30 % (dan 5), ko so klopidoogrel in omeprazol dajali sočasno. V drugi študiji se je izkazalo, da dajanje klopidoogrela in omeprazola ob različnih časih, ni preprečilo medsebojnega delovanja, ki je verjetno posledica zaviralnega učinka omeprazola na encim CYP2C19. Na podlagi opazovanj in kliničnih študij poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic tega farmokokinetičnega/farmokodinamičnega medsebojnega delovanja z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

esomeprazol presnavljata encima CYP2C19 in CYP3A4. Sočasno jemanje esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) je povzročilo podvojitve izpostavljenosti (AUC) esomeprazolu. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči več kot podvojitve izpostavljenosti esomeprazolu. Vorikonazol, inhibitor CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC_{τ} omeprazola za 280 %. V nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka običajno ni potrebna. O prilagoditvi odmerka je potrebno razmisliti v primeru hude okvare jeter in v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

Zdravila, ki se presnavljajo preko CYP2C19 ali CYP3A4 ali obeh (kot so rifampicin in šentjanževka), lahko povzročijo znižanje ravni esomeprazola v serumu tako, da pospešijo presnovo esomeprazola.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Za esomeprazol ni dovolj podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki o večjem številu nosečnic, ki so bile v epidemioloških študijah izpostavljene racemni zmesi omeprazola, niso pokazali učinkov na razvoj malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Študije na živalih z uporabo esomeprazola niso pokazale posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov na razvoj zarodka ali ploda. Študije na živalih z uporabo racemne mešanice niso pokazale posrednih ali neposrednih škodljivih učinkov na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Potrebna je previdnost pri predpisovanju esomeprazola nosečim ženskam.

Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Študije pri doječih materah niso bile izvedene, zato se esomeprazol ne sme uporabljati v obdobju dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Esogasec nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželene učinki

V kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja esomeprazola so ugotovili ali sumili na naslednje neželene učinke zdravlila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka.

Neželene učinki so navedeni v skladu s pogostnostmi: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$); zelo redki ($< 1/10.000$); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: levkopenija, trombocitopenija

Zelo redki: agranulocitoza, pancitopenija

Bolezni imunskega sistema

Redki: preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem, anafilaktična reakcija/šok

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: periferni edem

Redki: hiponatriemija

Neznana pogostnost: hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4)

Huda hipomagneziemija je lahko povezana s hipokalcijemijo.

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost

Redki: agitacija, zmedenost, depresija

Zelo redki: agresivnost, halucinacije

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Občasni: omotica, parestezija, somnolenca

Redki: motnje okusa

Očesne bolezni

Redki: nejasen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vrtoglavica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: bronhospazem

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečine v trebuhu, zaprtje, diareja, napenjanje, navzeja/bruhanje

Občasni: suha usta

Redki: stomatitis, gastrointestinalna kandidiaza

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povečane vrednosti jetrnih encimov

Redki: hepatitis z zlatenico ali brez nje

Zelo redki: odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter

Bolezni kože in podkožja

Občasni: dermatitis, pruritus, izpuščaj, urtikarija

Redki: alopecija, občutljivost za svetlobo

Zelo redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Občasni: zlom kolka, zapestja ali hrbtenice

Redki: artralgijska, mialgijska

Zelo redki: mišična slabost

Bolezni sečil

Zelo redki: intersticijski nefritis

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: občutek slabosti, povečano znojenje

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem zdravila so omejene. Simptomi, opisani v povezavi z odmerkom 280 mg, so gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni odmerek 80 mg esomeprazole ni povzročil nobenih težav. Specifični antidot ni znan. Esomeprazol se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in ga zato 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 omeprazole in zmanjša izločanje želodčne kisline prek specifičnega tarčnega mehanizma delovanja. Je specifičen zaviralec protonske črpalke v parietalnih želodčnih celicah. Oba R-izomer in S-izomer omeprazole imata podobno farmakodinamsko delovanje.

Prijemališče in mehanizem delovanja

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

Vpliv na izločanje želodčnega soka

Učinek esomeprazola po peroralnem odmerku 20 ali 40 mg nastopi v eni uri. Po večkratnih 20 mg odmerkih esomeprazola enkrat na dan v petih dneh se srednja največja vrednost izločene želodčne kisline po stimulaciji s pentagastrinom zmanjša za 90 %, če jo merimo peti dan 6-7 ur po odmerjanju zdravila.

Pri simptomatskih bolnikih z GERB je bil po petih dneh peroralnega odmerjanja 20 mg esomeprazola želodčni pH večji od 4 za 13 ur (srednja vrednost), po petih dneh peroralnega odmerjanja 40 mg esomeprazola pa za 17 ur (srednja vrednost) v 24-urnem razponu. Po 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 povezavo med zaviranjem izločanja želodčne kisline in izpostavljenostjo zdravilu.

Terapevtsko delovanje zaviranja izločanja želodčne kisline

Pri odmerku 40 mg esomeprazola se refluksni ezofagitis pozdravi pri približno 78 % bolnikov po štirih tednih zdravljenja in pri 93 % bolnikov po osmih tednih zdravljenja.

En teden zdravljenja z 20 mg esomeprazola dvakrat na dan in ustreznimi antibiotiki je uspešno odpravilo okužbo s *H. pylori* pri približno 90 % bolnikov.

Pri duodenalnih ulkusih brez zapletov po enotedenskem zdravljenju za odpravo okužbe ni več potrebe po kasnejšem samostojnem zdravljenju z antisekretornimi zdravilnimi učinkovinami za učinkovito zdravljenje ulkusa in odpravo simptomov.

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

Drugi učinki, povezani z zaviranjem izločanja želodčne kisline

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravilnimi učinkovinami se zviša serumska koncentracija gastrina v odgovor na zmanjšano izločanje želodčne kisline. Zaradi zmanjšane želodčne kislosti se zviša tudi kromogranin A (CgA).

Pri nekaterih bolnikih so pri dolgotrajnem zdravljenju z esomeprazolom opažali povečano število celic ECL (celic, podobnih enterokromafinim celicam), ki bi lahko bilo povezano z zvišano serumsko ravnjo gastrina.

Poročali so, da se pri dolgotrajnem zdravljenju z antisekretornimi zdravilnimi učinkovinami 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 okužb, npr. s *Salmonello* in *Campylobacter*.

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.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Esomeprazol ni stabilen v kislem okolju in se jemlje peroralno v obliki gastrorezistentnih pelet. Stopnja njegove pretvorbe v R-izomer *in vivo* je zanemarljiva. Absorpcija esomeprazola je hitra, z doseženimi največjimi plazemskimi koncentracijami približno 1 do 2 uri po zaužitju odmerka. Njegova absolutna biološka uporabnost po enkratnem 40 mg odmerku je 64 % in se poveča na 89 % po večkratnih odmerkih enkrat na dan. Ustrezni vrednosti za 20 mg esomeprazola pa sta 50 % in 68 %. Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih preiskovancih je približno 0,22 l/kg telesne teže. Esomeprazol se v 97 % veže na plazemske beljakovine.

Hrana zakasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to nima bistvenega učinka na delovanje esomeprazola na kislost želodčne vsebine.

Biotransformacija in izločanje

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 je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4, ki je odgovorna za tvorbo esomeprazol sulfona, poglavitnega presnovka esomeprazola v plazmi.

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

Celotni plazemski očistek esomeprazola je približno 17 l/h po enkratnem odmerku in približno 9 l/h po večkratnih odmerkih. Plazemski razpolovni čas izločanja je približno 1,3 h po večkratnih odmerkih enkrat na dan. Farmakokinetiko esomeprazola so preučevali pri odmerkih do 40 mg dvakrat na dan. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) se poveča pri večkratnih odmerkih esomeprazola. To povečanje je odvisno od odmerka in je večje kot z odmerkom sorazmerno povečanje AUC po večkratnih odmerkih. Opisana odvisnost AUC od časa in odmerka je posledica zmanjšanja tako učinka prvega prehoda skozi jetra kot systemskega očistka esomeprazola, ki ga verjetno povzroči zaviranje encima CYP2C19 z esomeprazolom in/ali njegovim sulfonskim presnovkom. Esomeprazol se med posameznimi odmerki v celoti izloči iz plazme in pri jemanju enkrat na dan ne kaže težnje po kopičenju v telesu.

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

Posebne skupine bolnikov

Približno $2,9 \pm 1,5$ % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19 in zdravilo slabo presnavlja. Pri teh posameznikih presnovo esomeprazola verjetno katalizira predvsem 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 (v veliki meri presnovijo esomeprazol). Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so se zvišale za približno 60 %. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

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

Po enkratnem 40 mg odmerku esomeprazola je srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času za približno 30 % večja pri ženskah kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan ni vidnih razlik med spoloma. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Bolniki z motnjami delovanja organov

Presnova esomeprazola je lahko zmanjšana pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja jeter. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter, kar povzroči podvojitev površine pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola po času. Zato pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter ne smete preseči največjega odmerka 20 mg esomeprazola. Pri odmerjanju enkrat na dan esomeprazol in njegovi poglavitni presnovki ne kažejo težnje po kopičenju v telesu.

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic ni bilo 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.

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 do 18 let, podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične premostitvene študije narejene na osnovi običajnih študij toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. 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

Vsebina kapsule:

Surove pelete:

karagenan
mikrokristalna celuloza
manitol
natrijev hidroksid

natrijev hidrogen karbonat

Izolacijska ovojnica:

polivinil alkohol - PEG kopolimer

natrijev hidroksid

smukec

titanov dioksid (E171)

hidratirani koloidni silicijev dioksid

Gastrorezistentna ovojnica:

kopolimer (1: 1) metakrilne kisline in etilakrilata

trietilcitrat

smukec

titanov dioksid (E171)

Kapsule:

Esogasec 20 mg gastrorezistentne kapsule:

Pokrovček:

želatina

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

Telo:

želatina

titanov dioksid (E171)

Esogasec 40 mg gastrorezistentne kapsule:

Pokrovček:

želatina

rdeči železov oksid (E172)

titanov dioksid (E171)

rumeni železov oksid (E172)

Telo:

želatina

titanov dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

Plastenko shranjujte tesno zaprto za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Plastenke iz polietilena visoke gostote s sušilno kapsulo in zaporko iz polipropilena ali pretisni omoti iz aluminij-aluminija.

Velikosti pakiranja: 14, 28 in 56 kapsul

Na trgu morda 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

Aristo Pharma GmbH
Wallenroder Straße 8-10
13435 Berlin
Nemčija

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

H/12/00579/001-012

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 06.11.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

12.08.2014