

1. IME ZDRAVILA

Zaros 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

Zaros 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).

Pomožne snovi 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 kapsul: št. 3.

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kapsule zdravila Zaros so indicirane pri odraslih za:

Zdravljenje bolezní gastro-ezofagealnega refluksa (GERB):

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa,
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezní,
- simptomatsko zdravljenje bolezní gastro-ezofagealnega 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 (NSAR)

Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

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

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Kapsule zdravila Zaros so indicirane pri mladostnikih, starejši 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 celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

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. Odmerek 20 mg enkrat na dan se lahko jemlje tudi po potrebi. Bolnikom s tveganjem za nastanek želodčnega in duodenalnega ulkusa zaradi zdravljenja z NSAR, 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 Zaros, 1 g amoksicilina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan v obdobju 7 dni.

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

Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili: običajni odmerek je 20 mg enkrat na dan, zdravljenje pa traja 4-8 tednov.

Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri bolnikih s 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 je 40 mg zdravila Zaros 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 odmerkomesomeprazola med 80 in 160 mg dnevno. Če dnevni odmerek preseže 80 mg, ga je potrebno razdeliti in dati dvakrat dnevno.

Posebne skupine bolnikov

Bolniki z okvaro ledvic

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

Bolniki z okvaro 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 (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Mladostniki, starejši od 12 let

Zdravljenje bolezn 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 bolezn 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:

| <u>Telesna masa</u> | <u>Odmerjanje</u> |
|---------------------|---|
| 30-40 kg | V kombinaciji z dvema antibiotikoma: Zaros 20 mg, amoksicilin 750 mg in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase; sočasna aplikacija vseh treh sestavin dvakrat na dan, en teden. |
| > 40 kg | V kombinaciji z dvema antibiotikoma: Zaros 20 mg, 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 Zaros 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 gastrozistentno oblogo. Tekočino naj mešajo in jo popijejo skupaj s peletami 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 navodila o pripravi in uporabi glejte poglavje 6.6.

Sušilna kapsula v vsebniku ni za uživanje!

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno 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 procesa, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z zdravilom Zaros 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 ostale zdravilne učinkovine, ki spadajo med zaviralce kisline lahko 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

O hudi hipomagneziji so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, omeprazol, v obdobju treh mesecev ali več kot leto dni. Huda oblika hipomagnezije se lahko kaže kot utrujenost, stanje z dolgotrajnimi krči zaradi pomanjkanja kalcija v krvi in intersticijski tekočini, blodnje, krči, omotica, vertikalna aritmija, ti simptomi so lahko prikriti in jih je zato tudi lažje spregledati. Pri večini bolnikih se hipomagnezija izboljša, po zamenjavi megnazija in ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke.

Pri bolnikih s podaljšanim zdravljenjem ali pri bolnikih, ki prejemajo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagnezijo (kot na primer diuretiki), je potrebno spremljati raven magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in med zdravljenjem z zaviralci protonske črpalke.

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.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

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

Esomeprazol je zaviralec CYP2C19. Na začetku in na koncu zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje med klopidoogrelom in esomeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Zaradi previdnosti je sočasno uporabo esomeprazola in klopidoogrela 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).

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 artralgijska bolečina, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Zaros. 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.

Vpliv na laboratorijske preiskave

Povišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave za nevroendokrine tumorje. Da bi preprečili to medsebojno delovanje, je treba zdravljenje z esomeprazolom začasno ustaviti vsaj pet dni, preden se opravijo meritve ravni CgA (glejte poglavje 5.1).

Saharoza

Zdravilo Zaros vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali s 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 proteaz. Klinični pomen in mehanizem takih medsebojnih delovanj nista vedno znana. Povečan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Drugi možni mehanizmi medsebojnega delovanja potekajo preko zavrtja CYP 2C19.

Za atazanavir in nelfinavir poročajo o njuni zmanjšani koncentraciji v serumu ob sočasnem jemanju z omeprazolom, zato sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja pri zdravih prostovoljcih je povzročilo znatno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju (zmanjšanje AUC, C_{max} in C_{min} za približno 75 %). Povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg ni izravnalo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Sočasno jemanje omeprazola (20 mg enkrat na dan) in 400 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih približno za 30 % zmanjšalo izpostavljenosti atazanavirju v primerjavi z izpostavljenostjo atazanavirju pri kombinaciji 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja 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} nelfinavirja za 36-39 % in povprečno 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).

Pri sakvinavirju (sočasno z ritonavirjem), 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 darunavirju (sočasno z ritonavirjem) in amprenavirju (sočasno z ritonavirjem). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost amprenavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirjem in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirjem).

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. Kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšujejo kislost želodčne kisline, 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 osebah 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 zdravilnimi učinkovinami, ki jih tudi presnavlja CYP2C19, npr. diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom ipd., lahko plazemske koncentracije teh zdravilnih učinkovin 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, diazepam.

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 ukinitivi esomeprazola.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal C_{max} in AUC_T 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 ($t_{1/2}$) 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 prejeli še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi v ustreznem območju. Vendar pa so v postmarketinških raziskavah pri sočasni uporabi poročali o posameznih primerih povečanega INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa), ki je bilo klinično pomembno. Zato je ob začetku in 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 tehpreiskovancih raven največjega zavrtja agregacije trombocitov (povzročene z ADP) enaka tako pri klopidogrelu samem kot tudi pri klopidogrelu + kombinaciji zdravil (esomeprazol + acetilsalicilna kislina (ASA)).

Iz opazovalnih in kliničnih študij so poročali o neskladnih podatkih o kliničnih posledicah tega farmakokinetičnega oz. farmakodinamičnega medsebojnega delovanja v smislu večjih kardiovaskularnih 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 medsebojnih delovanj.

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 esomeprazola za 280 %. V nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka ni potrebna. O prilagoditvi odmerka je potrebno razmisliti v primeru hude jetrne okvare in v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

Zdravila, 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 esomeprazola, niso pokazali učinkov na razvoj malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Raziskave na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Raziskave na živalih z uporabo racematne mešanice niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Kljub temu morate biti pri predpisovanju esomeprazola nosečim ženskam previdni.

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 dovolj informacij. Zdravilo Zaros se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

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 s stroji.

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.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih in med uporaboesomeprazole v obdobju trženja so ugotovili (ali sumili na) naslednje neželene učinke zdravila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka. Učinki so glede na pogostnost razvrščeni: 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 (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

| 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 hipokalcemijo; hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija |
| | občasni | periferni edemi |
| 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 | vrtočlavica |
| Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora | redki | bronhospazem |
| Bolezni prebavil | pogosti | bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, flatulenca, navzea/bruhanje |
| | 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) |
| | 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 Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika, Center za zastrupitve, Zaloška cesta 2, SI-1000 Ljubljana, Faks: + 386 (0)1 434 76 46, e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem zdravila so omejene. Pri odmerku 280 mg so opisani gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni odmerek 80 mg esomeprazola ni povzročil nobenih težav.

Ravnanje

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 kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonske črpalke.
Oznaka ATC: A02BC05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola in zmanjša izločanje želodčne kisline prek posebnega mehanizma delovanja, saj deluje kot specifičen zaviralec protonske črpalke v parietalnih želodčnih celicah. R-izomer in S-izomer omeprazola imata podobno 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 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 zdravilnimi učinkovinami za učinkovito celjenje ulkusa in odpravo simptomov.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični raziskavi 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 prejeli raztopino esomeprazola za infundiranje (n = 375) ali placebo (n = 389). Po opravljeni endoskopski hemostazi so bolniki prejeli 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 prejeli esomeprazol 40 mg peroralno 27 dni. V 3 dneh se je krvavitev ponovila pri 5,9 % bolnikov, ki so prejeli raztopino esomeprazol, 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.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravilnimi učinkovinami se serumske vrednosti gastrina zvišajo kot odgovor na zmanjšano sproščanje kisline. Zaradi zmanjšane želodčne kislosti se prav tako zviša raven CgA. Zvišana koncentracija CgA lahko ovira preiskave za nevroendokrine tumorje. Literaturna poročila kažejo, da je zdravljenje z zaviralci protonske črpalke potrebno prekiniti vsaj 5 dni pred meritvami CgA. Če se koncentraciji CgA in gastrina po 5 dneh ne normalizirata, je meritve potrebno ponoviti 14 dni po prenehanju zdravljenja z esomeprazolom.

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 zdravilnimi učinkovinami želodčne žlezne ciste pojavljajo z nekoliko večjo pogostostjo. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline. So benigne in kaže, da so tudi reverzibilne.

Zmanjšana želodčna kislost iz katerega koli razloga, vključno zaradi uporabe zaviralcev protonske črpalke, poveča število bakterij v želodcu, ki so sicer normalno prisotne v gastrointestinalnem traktu. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih infekcij, npr. z bakterijami vrste *Salmonella* in *Campylobacter* in pri hospitaliziranih bolnikih, pa lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih infekcij, z *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 zrnč. Stopnja njegove pretvorbe v R-izomer *in vivo* je zanemarljiva. Absorpcija esomeprazola je hitra, največjo plazemsko koncentracijo doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju odmerka. Njegova absolutna biološka razpoložljivost po enem 40 mg odmerku je 64 % in se poveča na 89 % po večkratnih odmerkih enkrat na dan, ustrezni vrednosti za 20 mg esomeprazola pa sta 50 % in 68 %.

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

Porazdelitev

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

Biotransformacija

Esomeprazol se v celoti presnovi prek citokromskega sistema P450 (CYP). Poglavitni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfne oblike CYP2C19, ki je odgovorna za tvorbo hidroksi in demetiliranih presnovkov esomeprazola, preostali del pa je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4, ki je odgovorna za tvorbo esomeprazol sulfona, poglavitnega presnovka esomeprazola v plazmi.

Izločanje

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

Celotni plazemski očistek esomeprazola je približno 17 l/h po enkratnem odmerku in približno 9 l/h po večkratnih odmerkih. Plazemski razpolovni čas izločanja je približno 1,3 h po večkratnih odmerkih enkrat na dan. Esomeprazol se med posameznimi odmerki v celoti izloči iz plazme in pri odmerjanju enkrat na dan ne kaže težnje po kopičenju v telesu.

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 $2,9 \pm 1,5$ % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19 in zdravilo slabo presnavlja. 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 raziskav. Ker se presnovki esomeprazola izločajo prek ledvic, osnovna učinkovina pa ne, ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola spremenjena pri bolnikih z ledvično okvaro.

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 do 18 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 racemne 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

smukec (E553b)

makrogol 6000

težki magnezijev subkarbonat
polisorb 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 3 mesece.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omoti (OPA/Al/PE + DES/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

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.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

Teva Pharma B.V.
Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nizozemska

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

H/10/01697/001-050

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 04.01.2010
Datum zadnjega podaljšanja: 25.05.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

17.12.2015