

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Nexium 10 mg gastrorezistentna zrnca za peroralno suspenzijo

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena vrečica vsebuje 10 mg esomeprazola (v obliki magnezijevega esomeprazolata trihidrata).

Pomožne snovi z znanim učinkom:

Ena vrečica vsebuje 6,8 mg saharoze in 2,8 g glukoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

gastrorezistentna zrnca za peroralno suspenzijo

Drobna, blede rumena zrnca. Vidna so lahko tudi rjavkasta zrnca.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1. Terapevtske indikacije

Peroralna suspenzija zdravila Nexium je indicirana za zdravljenje:

#### Pediatrična populacija

Otroci, stari od 1 do 11 let

#### **Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)**

- zdravljenje endoskopsko dokazanega erozivnega refluksnega ezofagitisa
- simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)

#### Otroci starejši od 4 let

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

#### Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let

Za indikacije pri bolnikih, starejših od 12 let, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za gastrorezistentne tablete zdravila Nexium.

Uporaba peroralne suspenzije Nexium pride v poštev tudi pri bolnikih, ki težko pogoltnejo dispergirane gastrorezistentne tablete Nexium.

#### 4.2. Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

#### Pediatrična populacija

*Otroci, stari od 1 do 11 let, s telesno maso  $\geq 10$  kg*

### *Gastroezofagealna refluksna bolezen (GERB)*

- *zdravljenje endoskopsko dokazanega erozivnega refluksnega ezofagitisa*

Telesna masa  $\geq 10$  do  $< 20$  kg: 10 mg enkrat na dan 8 tednov.

Telesna masa  $\geq 20$  kg: 10 mg ali 20 mg enkrat na dan 8 tednov.

- *simptomatsko zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)*

10 mg enkrat na dan do 8 tednov.

Odmerki, večji od 1 mg/kg/dan, niso raziskani.

### **Otroci, starejši od 4 let**

#### *Zdravljenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori**

Pri izbiri primerne kombinacije zdravil, moramo upoštevati uradne nacionalne, regionalne in lokalne smernice glede bakterijske rezistence, trajanja zdravljenja (najpogosteje 7 dni, včasih tudi do 14 dni) in ustrezne uporabe antibakterijskih zdravil.

Zdravljenje mora nadzorovati specialist.

Priporočeno odmerjanje:

Teža	Odmerjanje
< 30 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Nexium 10 mg, amoksicilin 25 mg/kg telesne teže in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne teže, vse dvakrat na dan, en teden.
30 - 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Nexium 20 mg, amoksicilin 750 mg in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne teže, vse dvakrat na dan, en teden.
> 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Nexium 20 mg, amoksicilin 1 g in klaritromicin 500 mg, vse dvakrat na dan, en teden.

### **Otroci, mlajši od 1 leta**

Izkušnje z zdravljenjem z esomeprazolom pri dojenčkih, mlajših od 1 leta so omejene, zato zdravljenje ni priporočljivo (glejte poglavje 5.1).

### **Odrasli in mladostniki, starejši od 12 let**

Za odmerjanje pri bolnikih, starejših od 12 let, glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za gastrorezistentne tablete Nexium.

### **Posebne skupine bolnikov**

#### ***Okvara ledvic***

Bolnikom z okvarjenim delovanjem ledvic odmerka ni treba prilagoditi. Izkušnje z uporabo pri bolnikih s hudo insuficienco ledvic so omejene, zato morate takšne bolnike zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

#### ***Okvara jeter***

Bolnikom z blago do zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagoditi. Pri bolnikih, starih  $\geq 12$  let, ki imajo hudo okvaro jeter, ne smete preseči največjega odmerka 20 mg zdravila Nexium. Pri otrocih, starih od 1 do 11 let, ki imajo hude težave z jetri, ne smete preseči največjega odmerka 10 mg (glejte poglavje 5.2).

#### ***Starejši***

Odmerka pri starejših ni potrebno prilagoditi.

## Način uporabe

Za odmerek 10 mg vsebino 10 mg vrečice stresite v kozarec s 15 ml vode.

Za 20 mg odmerek stresite vsebino dveh 10 mg vrečic v kozarec s 30 ml vode. Ne uporabljajte gazirane vode. Vsebino mešajte, dokler se granulati ne razpusti in pustite nekaj minut, da se zgosti. Znova premešajte in popijte v 30 minutah. Zrnca ne smete žvečiti ali drobiti. Splaknite s 15 ml vode, da boste zaužili vsa zrnca.

Bolniki z nameščeno nazogastrično ali gastrično sondo: za navodila o pripravi in uporabi glejte poglavje 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

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

Esomeprazole ne smete uporabljati skupaj z nelfinavirjem (glejte poglavje 4.5).

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

V primeru kakšnih koli zaskrbljujočih simptomov (npr. močne nenamerne izgube telesne mase, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na želodčni ulkus ali ugotovljenem želodčnem ulkusu je treba izključiti maligno bolezen. Pri maligni bolezni namreč zdravljenje z zdravilom Nexium lahko ublaži simptome in pozni postavitve diagnoze.

#### Dolgotrajna uporaba

Dolgotrajno zdravljeni bolniki (zlasti tisti, ki zdravilo dobivajo več kot 1 leto) potrebujejo redno nadzor. Dolgotrajno zdravljenje je indicirano pri odraslih in otrocih, starejših od 12 let (glejte poglavje 4.1).

#### Zdravljenje po potrebi

Bolnikom, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba naročiti, naj se posvetujejo s svojim zdravnikom, če se jim značilnosti simptomov spremenijo. Zdravljenje po potrebi ni raziskano pri otrocih, zato takega zdravljenja v tej skupini bolnikov ni priporočljivo izvajati.

#### Odprava okužbe s *Helicobacter pylori*:

Pri predpisovanju esomeprazole 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 okužb, npr. s *Salmonello* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

#### Absorpcija vitamina B12

Kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi esomeprazol zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamin) zaradi hipo- ali aklorhidrije. To moramo upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi zalogami ali z dejavniki, ki ob dolgotrajni terapiji zmanjšujejo absorpcijo vitamina B12.

#### Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce protonske črpalke, kakršen je esomeprazol, vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o hudi hipomagneziemiji. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, npr. utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatne motnje srčnega ritma, vendar se lahko začnejo neopazno in ostanejo prezrti. Pri večini prizadetih bolnikov se je

hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prenehanju uporabe zaviralcev protonske črpalke.

Bolnikom, pri katerih je mogoče pričakovati dolgotrajno zdravljenje, in bolnikom, ki jemljejo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je priporočljivo izmeriti koncentracijo magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in občasno med zdravljenjem.

#### Tveganje za zlome

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

#### Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Nexium. 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

Sočasna uporaba esomeprazola z atazanavirjem ni priporočljiva (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavirja in zaviralca protonske črpalke ni mogoče izogniti, je priporočljivo natančno klinično spremljanje v kombinaciji s povečanjem odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja; odmerek esomeprazola ne sme preseči 20 mg.

Esomeprazol je zaviralec CYP2C19. Če uvajamo ali zaključujemo zdravljenje z esomeprazolom moramo pomisliti na možna medsebojna delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje med klopidogrelom in esomeprazolom (glejte poglavje 4.5). Kliničen pomen tega medsebojnega delovanja je nejasen. Zaradi previdnosti naj se esomeprazola in klopidogrela ne uporablja sočasno.

Pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi morate upoštevati možno medsebojno delovanje z drugimi zdravili zaradi nihanja koncentracije esomeprazola v plazmi (glejte poglavje 4.5).

#### Resni neželeni učinki na koži (SCARs)

V povezavi z zdravljenjem z esomeprazolom so zelo redko poročali o resnih neželenih učinkih na koži (SCARs - Serious cutaneous adverse reactions), kot so multiformni eritem (EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) in reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS - drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko smrtno nevarni.

Bolnike je treba opozoriti na znake in simptome resnih reakcij na koži, kot so EM/SJS/TEN/DRESS. Če bolnik opazi kakršne koli značilne znake ali simptome, mora takoj poiskati zdravniško pomoč pri svojem zdravniku.

Ob pojavu simptomov in znakov resnih reakcij na koži je treba zdravljenje z esomeprazolom takoj prekiniti in po potrebi zagotoviti dodatno zdravstveno oskrbo/podrobno spremljanje.

Pri bolnikih z EM/SJS/TEN/DRESS se ne sme uvesti ponovnega zdravljenja s tem zdravilom.

#### Saharoza in glukoza

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

### Interference pri laboratorijskih testih

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba zdravljenje z esomeprazolom prekiniti vsaj 5 dni pred meritvami CgA (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonске črpalke.

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

### Učinki 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. Zvišanje želodčnega pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Drugi možni mehanizmi medsebojnega delovanja potekajo prek zavrtja CYP 2C19.

Opisano je, da se je koncentracija atazanavirja in nelfinavirja v serumu med sočasno uporabo z omeprazolom zmanjšala, zato takšna sočasna uporaba ni priporočljiva. Sočasna uporaba omeprazola (40 mg enkrat na dan) s 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih bistveno zmanjšala izpostavljenost atazanavirju (približno 75% zmanjšanje AUC,  $C_{max}$  in  $C_{min}$ ). Povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg ni izravnalo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Sočasna uporaba omeprazola (20 mg na dan) s 400 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja pri zdravih prostovoljcih bistveno zmanjša izpostavljenost atazanavirju (za približno 30 % v primerjavi z izpostavljenostjo ob uporabi 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja na dan brez 20 mg omeprazola na dan). Sočasna uporaba z omeprazolom (40 mg na dan) je zmanjšala 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 značilnosti 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).

Med sočasnim zdravljenjem s sakvinavirjem (sočasno z ritonavirjem) in omeprazolom (40 mg na dan) so ugotovili večjo koncentracijo sakvinavirja v serumu (80-100 %). Zdravljenje z 20 mg omeprazola na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunavirju (sočasno z ritonavirjem) in amprenavirju (sočasno z ritonavirjem). Zdravljenje z 20 mg esomeprazola na dan ni vplivalo na izpostavljenost amprenavirju (sočasno z ritonavirjem ali brez njega). Zdravljenje s 40 mg omeprazola na dan ni vplivalo na izpostavljenost lopinavirju (sočasno z ritonavirjem).

#### *Metotreksat*

Pri nekaterih bolnikih so poročali o povečanju koncentracije metotreksata, kadar se daje sočasno z zaviralci protonске 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*

Zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonске črpalke lahko zmanjša ali poveča absorpcijo zdravil, katerih absorpcija je odvisna od pH vrednosti želodčne vsebine. Kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšajo kislost želodčne vsebine, se lahko med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil, kot so ketokonazol, itrakonazol in erlotinib, poveča pa se lahko absorpcija digoksina. 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 %). Toksičnost digoksina je bila opisana redko. Vendar pa je v

primeru uporabe velikih odmerkov esomeprazola pri starejših bolnikih potrebna previdnost. V takšnih okoliščinah je treba intenzivneje spremljati terapevtski odmerek digoksina.

#### *Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C19*

Esomeprazol zavira CYP2C19, ki je glavni encim za presnovo esomeprazola. Če je esomeprazol uporabljen v kombinaciji z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19, npr. z diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom itn., se lahko koncentracija teh zdravil v plazmi poveča in morda bo potrebno zmanjšanje odmerka. To je treba še posebej upoštevati pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi.

#### *Diazepam*

Sočasna uporaba 30 mg esomeprazola je za 45 % zmanjšala očistek diazepama, ki je substrat CYP2C19.

#### *Fenitoin*

Sočasna uporaba 40 mg esomeprazola je pri bolnikih z epilepsijo povečala koncentracijo fenitoina v plazmi za 13 %. Ob uvedbi ali prekinitvi zdravljenja z esomeprazolom je priporočljivo spremljati koncentracijo fenitoina v plazmi.

#### *Vorikonazol*

Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal  $C_{max}$  vorikonazola (substrata CYP2C19) za 15 % in njegovo  $AUC_{\tau}$  za 41 %.

#### *Cilostazol*

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

#### *Cisaprid*

Pri zdravih prostovoljcih je sočasna uporaba 40 mg esomeprazola in cisaprida povzročila pri cisapridu 32 % povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) in 31 % podaljšanje razpolovnega časa izločanja ( $t_{1/2}$ ), a brez pomembnega povečanja največje koncentracije v plazmi. Rahlo podaljšanje intervala QTc, opaženo po uporabi samega cisaprida, se ni dodatno povečalo, ko je bil cisaprid uporabljen v kombinaciji z esomeprazolom (glejte poglavje 4.4).

#### *Varfarin*

Pri bolnikih, ki so v kliničnih preskušanjih hkrati dobivali 40 mg esomeprazola in varfarin, so ugotovili koagulacijske čase v sprejemljivem razponu. Bilo pa je med takšnim sočasnim zdravljenjem nekaj posameznih primerov klinično pomembnega zvišanja INR v obdobju trženja zdravila. Zato je v primeru zdravljenja z varfarinom ali drugimi kumarinskimi preparati priporočljivo spremljanje ob uvedbi ali končanju sočasne uporabe esomeprazola.

#### *Klopidogrel*

Rezultati študij pri zdravih preiskovancih kažejo na farmakokinetično (PK)/farmakodinamično (PD) medsebojno delovanje med klopidogrelom (300 mg začetni odmerek/75 mg dnevni vzdrževalni odmerek) in esomeprazolom (40 mg na dan peroralno), kar zmanjša izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela za povprečno 40 % in zmanjša največje zavrtje agregacije trombocitov (povzročeno z ADP) za povprečno 14 %.

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

Na podlagi opazovanj in kliničnih preskušanj poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic PK/PD medsebojnega delovanja z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov. Zaradi previdnosti se je sočasni uporabi klopidogrela treba izogniti.

#### *Preiskovana zdravila brez klinično pomembnih medsebojnih delovanj Amoksicilin in kinidin*

Ugotovljeno je, da esomeprazol ne vpliva klinično pomembno na farmakokinetiko amoksicilina in 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.

### Učinki drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

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

Esomeprazol se presnavlja s CYP2C19 in CYP3A4. Sočasna uporaba esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) je podvojila izpostavljenost (AUC) esomeprazolu. Sočasna uporaba esomeprazola in kombiniranega zaviralca CYP2C19 in CYP3A4 lahko več kot podvoji izpostavljenost esomeprazolu. Zaviralec CYP2C19 in CYP3A4 vorikonazol je povečal AUC<sub>τ</sub> esomeprazola za 280 %. V nobenih od teh okoliščin odmerka esomeprazola praviloma ni treba prilagoditi. Pride pa prilagoditev v poštev pri bolnikih s hudo okvaro jeter ali če je indicirano dolgotrajno zdravljenje. Dolgotrajno zdravljenje je indicirano pri odraslih in mladostnikih, starejših od 12 let (glejte poglavje 4.1).

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

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19, CYP3A4 ali oba (npr. rifampicin in šentjanževka), lahko zmanjšajo koncentracijo esomeprazola v serumu, ker povečajo njegovo presnovo.

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

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

### Nosečnost

Za zdravilo Nexium ni zadostnih kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki epidemioloških študij o velikem številu izpostavljenih nosečnosti med uporabo racemne mešanice omeprazola ne kažejo vpliva na pojavljanje malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Študije z esomeprazolom na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na razvoj zarodka oziroma ploda. Študije z racemno mešanico na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov na nosečnost, porod ali postnatalni razvoj. Pri predpisovanju zdravila nosečnicam je potrebna previdnost.

Zmeren obseg podatkov o nosečnicah (od 300 do 1000 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 pri človeku izloča v materino mleko. O učinkih esomeprazola pri novorojenčkih in dojenčkih ni dovolj informacij. Esomeprazola se med obdobjem dojenja ne sme uporabljati.

### Plodnost

Študije na živalih, v katerih so uporabljali racemno mešanico omeprazola 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 programu kliničnih preskušanj esomeprazola in v obdobju trženja so ugotovili ali so sumili na naslednje neželene učinke zdravila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka. Učinki so razvrščeni glede na pogostnost: zelo pogosti ( $>1/10$ ), 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 pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
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
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	vertoglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	bronhospazem
Bolezni prebavil	Pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, flatulenca, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)
	Občasni	suha usta
	Redki	stomatitis, kandidoza prebavil
	Neznana pogostnost	mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	zvišanje jetrnih encimov
	Redki	hepatitis z zlatenico ali brez nje
	Zelo redki	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih s predhodno boleznijo jeter



<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
Bolezni kože in podkožja	Občasni	dermatitis, srbenje, osip, urtikarija
	Redki	alopecija, fotosenzibilnost
	Zelo redki	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS)
	Neznana pogostnost	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
	Redki	artralgija, mialgija
	Zelo redki	mišična šibkost
Bolezni sečil	Zelo redki	intersticijski nefritis; pri nekaterih bolnikih so sočasno poročali tudi o odpovedi ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Redki	splošno slabo počutje, močnejše znojenje

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke  
 Sektor za farmakovigilanco  
 Nacionalni center za farmakovigilanco  
 Slovenčeva ulica 22  
 SI-1000 Ljubljana  
 Tel: +386 (0)8 2000 500  
 Faks: +386 (0)8 2000 510  
 e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si  
 spletna stran: www.jazmp.si

#### **4.9. Preveliko odmerjanje**

Izkušenj z namernim prevelikim odmerjanjem je doslej zelo malo. Po zaužitju 280 mg so opisani simptomi na prebavilih in šibkost. Enkratni 80 mg odmerkiesomeprazole niso imeli posebnih posledic. Specifičen antidot ni znan. Esomeprazol je v veliki meri vezan na beljakovine v plazmi in se zato ne dializira zlahka. Kot vselej v primeru prevelikega odmerjanja naj bo zdravljenje simptomatsko ob uporabi splošnih podpornih ukrepov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1. Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za kislinsko pogojene bolezni; zaviralci protonske črpalke  
 Oznaka ATC: A02B C05

Esomeprazol je *S*-izomeromeprazole in zmanjša izločanje želodčne kisline prek specifičnega mehanizma delovanja. Je specifičen zaviralec kislinske črpalke v parietalnih celicah.

Farmakodinamično delovanje *R*- in *S*-izomeraomeprazole je podobno.

#### Mehanizem delovanja

Esomeprazol je šibka baza. V močno kislem okolju sekretornih kanalčkov parietalnih celic se koncentrira in pretvori v aktivno obliko ter zavira encim  $H^+K^+$ -ATPazo – kislinsko črpalko. Zavre bazalno in stimulirano izločanje želodčne kisline.

#### Farmakodinamični učinki

Po peroralni uporabi 20 mg ali 40 mg esomeprazola se učinek pojavi v eni uri. Po večkratni uporabi 20 mg esomeprazola enkrat na dan pet dni se povprečno največje izločanje kisline po stimulaciji s pentagastrinom, merjeno peti dan od 6 do 7 ur po odmerku, zmanjša za 90 %.

Po petih dneh peroralne uporabe 20 mg esomeprazola pri simptomatskih bolnikih z GERB je bil želodčni pH nad 4 povprečno 13 ur, po petih dneh peroralne uporabe 40 mg esomeprazola pa povprečno 17 ur v 24 urah. Po odmerku 20 mg esomeprazola je bil želodčni pH nad 4 vsaj 8 ur pri 76 % bolnikov, vsaj 12 ur pri 54 % bolnikov in vsaj 16 ur pri 24 % bolnikov. Po odmerku 40 mg esomeprazola so bili ti deleži 97 %, 92 % in 56 %.

Z uporabo AUC kot nadomestnega parametra za koncentracijo v plazmi so ugotovili, da sta zavrtje izločanja kisline in izpostavljenost zdravilu povezana.

Odmerek 40 mg esomeprazola ozdravi refluksni ezofagitis pri približno 78 % bolnikov po štirih tednih in pri 93 % bolnikov po osmih tednih zdravljenja.

Med zdravljenjem z antisekrecijskimi zdravili se zaradi zmanjšane 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 vsaj 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 med dolgotrajnim zdravljenjem z esomeprazolom opažali več enterokromafinim podobnih celic; to je morda posledica večje koncentracije gastrina v serumu. Ti podatki nimajo nobenega kliničnega pomena.

Opisano je, da se med dolgotrajnim zdravljenjem z antisekrecijskimi zdravili nekoliko pogosteje pojavljajo želodčne glandularne ciste. Te spremembe so fiziološka posledica izrazito zavrtega izločanja želodčne kisline, so benigne in po vsem sodeč 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*, pri bolnikih v bolnišnični oskrbi pa tudi s *Clostridium difficile*.

#### Pediatrična populacija

##### *Pediatrični bolniki z GERB, stari od 1 do 11 let*

V multicentrični študiji vzporednih skupin so 109 pediatričnih bolnikov (starih od 1 do 11 let) z endoskopsko dokazano GERB zdravili z zdravilom Nexium enkrat na dan do 8 tednov za oceno varnosti in prenašanja. Odmerjanje po bolnikih je bilo takšno:

pri telesni masi < 20 kg: zdravljenje s 5 mg ali 10 mg esomeprazola enkrat na dan;

pri telesni masi ≥ 20 kg: zdravljenje z 10 mg ali 20 mg esomeprazola enkrat na dan.

Pri bolnikih so endoskopsko ugotovili, ali imajo erozivni ezofagitis ali ne. Triinpetdeset bolnikov je imelo na začetku erozivni ezofagitis. Od 45 bolnikov, ki so jih endoskopsko pregledali med spremljanjem, je bil erozivni ezofagitis pri 42 bolnikih (93,3 %) ozdravljen (88,9 %) ali izboljššan (4,4 %) po 8 tednih zdravljenja.

##### *Pediatrični bolniki z GERB, stari od 0 do 11 mesecev*

V študiji 98 bolnikov (starih od 1 do 11 mesecev), ki je bila kontrolirana s placebom, so ocenili učinkovitost in varnost pri bolnikih z znaki in simptomi GERB. Bolniki so dva tedna (odprta faza) dobivali esomeprazol v odmerku 1 mg/kg, 80 bolnikov pa je bilo vključenih še dodatne 4 tedne (dvojno slepa faza z odtegnitvijo zdravljenja). Glede primarnega opazovanega dogodka, časa do prenehanja zaradi poslabšanja simptomov, med esomeprazolom in placebom ni bilo značilne razlike.

V študiji 52 bolnikov (starih < 1 mesec), ki je bila kontrolirana s placebom, so ocenili učinkovitost in varnost pri bolnikih s simptomi GERB. Esomeprazol 0,5 mg/kg enkrat na dan so dobivali vsaj 10 dni. Glede primarnega opazovanega dogodka, spremembe števila pojavov simptomov GERB od izhodišča, med esomeprazolom in placebom ni bilo značilne razlike.

Rezultati pediatričnih študij dodatno kažejo, da je esomeprazol v odmerku 0,5 mg/kg (pri dojenčkih, mlajših od 1 meseca) oz. 1,0 mg/kg (pri dojenčkih, starih od 1 do 11 mesecev) zmanjšal povprečni odstotek časa, ko je bil intrazofagealni pH < 4.

Varnostni profil je bil podoben kot pri odraslih.

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 (celic podobnih enterokromafinim celicam), pri čemer ni prišlo do razvoja atrofičnega gastritisa ali karcinoidnega tumorja.

## **5.2. Farmakokinetične lastnosti**

### Absorpcija

Esomeprazol je v kislem okolju labilen, zato se peroralno uporablja v obliki gastrorezistentnih zrnc. Njegova pretvorba v R-izomer je *in vivo* zanemarljiva. Absorpcija esomeprazola je hitra, največjo koncentracijo v plazmi pa doseže približno 1 do 2 uri po odmerku. Absolutna biološka uporabnost po enkratnem 40 mg odmerku je 64 %; po večkratnem odmerjanju enkrat na dan se poveča na 89 %. Za 20 mg odmerke esomeprazola sta ti vrednosti 50 % oz. 68 %. Uživanje hrane upočasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to ne vpliva pomembno na učinek zdravila na kislost v želodcu.

### Porazdelitev

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

### Biotransformacija

Esomeprazol se povsem presnovi s sistemom citokroma P450 (CYP). Glavni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfičnega CYP2C19, ki je odgovoren za tvorbo hidroksi- in demetiliranih presnovkov esomeprazola. Preostali del je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4. CYP3A4 je odgovoren za tvorbo esomeprazolsulfona, glavnega presnovka esomeprazola v plazmi.

### Izločanje

Spodaj navedeni parametri odražajo predvsem farmakokinetiko pri posameznikih s funkcionalnim encimom CYP2C19, tj. dobrih metabolizatorjih.

Celotni plazemski očistek je približno 17 l/h po enkratnem odmerku in približno 9 l/h po večkratni uporabi. Razpolovni čas eliminacije iz plazme je po večkratnem odmerjanju enkrat na dan okrog 1,3 ure. Esomeprazol se med odmerki povsem odstrani iz plazme in se med uporabo enkrat na dan ne kopiči.

Glavni presnovki esomeprazola ne vplivajo na izločanje želodčne kisline. Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči v obliki presnovkov v urinu, preostanek pa v blatu. V urinu se pojavi manj kot 1 % matičnega zdravila.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetiko esomeprazola so raziskali z odmerki do 40 mg dvakrat na dan. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času se med uporabo večkratnih odmerkov esomeprazola povečuje. Povečanje je odvisno od odmerka in povzroči nelinearno povezanost med odmerkom in AUC po večkratni uporabi. Ta odvisnost od časa in odmerka je posledica manjše presnove prvega prehoda in sistemskega očistka esomeprazola. Vzrok je verjetno zavrtje 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; imenujemo jih slabi metabolizatorji. Pri tej populaciji presnovo esomeprazola verjetno v glavnem katalizira CYP3A4. Po večkratni uporabi 40 mg esomeprazola enkrat na dan je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri slabih metabolizatorjih približno 100 % večja kot pri osebah s funkcionalnim encimom CYP2C19 (dobrih metabolizatorjih). Povprečna največja koncentracija v plazmi je bila za okrog 60 % večja. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

##### Spol

Po enkratnem odmerku 40 mg esomeprazola je povprečna površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času pri ženskah približno 30 % večja kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan niso ugotovili razlik med spoloma. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

##### Okvara jeter

Presnova esomeprazola je lahko motena pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja jeter. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola po času se pri takšnih bolnikih podvoji. Zato največji odmerek pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter ne sme preseči 20 mg. Esomeprazol in njegovi glavni presnovki med uporabo enkrat na dan ne kažejo težnje h kopičenju.

##### Okvara ledvic

Študij pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic ni bilo. Ledvice so odgovorne za izločanje presnovkov esomeprazola, ne pa za odstranjevanje matičnega zdravila. Zato ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola pri bolnikih z okvarjenim delovanjem ledvic spremenjena.

##### Starejši

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

##### Pediatrična populacija

###### *Mladostniki, stari od 12 do 18 let:*

Po večkratni uporabi 20 mg ali 40 mg esomeprazola sta bila celotna izpostavljenost (AUC) in čas do največje koncentracije zdravila v plazmi ( $t_{max}$ ) pri mladostnikih, starih od 12 do 18 let, pri obeh odmerkih podobna kot pri odraslih.

###### *Otroci, stari od 1 do 11 let:*

Po večkratni uporabi 10 mg esomeprazola je bila celotna izpostavljenost (AUC) znotraj starostnega razpona od 1 do 11 let podobna, izpostavljenost pa je bila podobna tisti po odmerku 20 mg pri mladostnikih in odraslih.

Odmerek 20 mg je pri otrocih, starih od 6 do 11 let, povzročil večjo celotno izpostavljenost (AUC) kot enak odmerek pri mladostnikih in 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 enterokromafinim podobnih celic in karcinoide. Ti učinki na želodec pri podganah so posledica stalne, izrazite hipergastrinemije zaradi zmanjšane nastajanja želodčne kisline. Pojavijo se pri podganah po dolgotrajnem zdravljenju z zaviralci izločanja želodčne kisline. Pri mladih podganah in psih po uporabi esomeprazola, ki je trajala do 3 mesece, v primerjavi z odraslimi živalmi niso ugotovili novih ali nepričakovanih izsledkov glede toksičnosti.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1. Seznam pomožnih snovi**

*Zrnca esomeprazola:*

glicerilmonostearat 40-55

hidroksipropilceluloza

hipromeloza

magnezijev stearat

metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer 1:1, 30 odstotna disperzija

polisorbat 80

sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)

smukec

trietilcitrat

*Zrnca pomožnih snovi:*

citronska kislina, brezvodna (za prilagoditev pH)

krospovidon

glukoza

hidroksipropilceluloza

rumeni železov oksid (E172)

ksantanski gumi

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3. Rok uporabnosti**

3 leta

Uporabite v 30 minutah po pripravi.

### **6.4. Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

### **6.5. Vrsta ovojnine in vsebina**

V škatli je 28 ali 30 vrečic. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Vrečice (ki vsebujejo zrnca): Laminat iz treh plasti: polietilen tereftalata (PET), aluminija in polietilena majhne gostote (LDPE), ki varuje zrnca pred vlago.

### **6.6. Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom in odlaganje**

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

Bolniki z nameščeno nazogastrično ali gastrično sondo

1. Za 10 mg odmerek stresite vsebino 10 mg vrečice v 15 ml vode.

2. Za 20 mg odmerek stresite vsebino dveh 10 mg vrečic v 30 ml vode.
  3. Premešajte.
  4. Pustite nekaj minut, da se zgosti.
  5. Znova premešajte.
  6. Potegnite suspenzijo v brizgo.
  7. Po želodčni sondi (velikosti French 6 ali večji) vbrizgajte v želodec v 30 minutah po pripravi.
  8. Ponovno napolnite brizgo, in sicer s 15 ml vode za 10 mg odmerek ali s 30 ml vode za 20 mg odmerek.
  9. Pretresite in splaknite vso preostalo vsebino iz želodčne sonde v želodec.
- Vso neporabljeno suspenzijo morate zavreči.

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

AstraZeneca AB  
SE-151 85 Södertälje  
Švedska

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

H/08/01974/001-002

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

Datum prve odobritve: 28. 07. 2008  
Datum zadnjega podaljšanja: 28. 02. 2011

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

17.12.2021