

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esomeprazol AstraZeneca 20 mg gastrorezistentne tablete

Esomeprazol AstraZeneca 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi: Esomeprazol AstraZeneca 20 mg: 28 mg saharoze. Esomeprazol AstraZeneca 40 mg: 30 mg saharoze.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gastrorezistentne tablete

20 mg: svetlo rožnate, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vgraviranim napisom 20 mg na eni strani in A/EH na drugi.

40 mg: rožnate, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vgraviranim napisom 40 mg na eni strani in A/EI na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Tablete Esomeprazol AstraZeneca so indicirane za:

Zdravljenje bolezní gastroezofagealnega refluksa (GERB):

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

V kombinaciji z ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe s *Helicobacter pylori* in

- celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*.

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (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.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete mora bolnik pogoltniti cele z malo vode in jih ne sme žvečiti ali zdrobiti. Bolniki, ki imajo težave pri požiranju, lahko tablete tudi raztopijo v pol kozarca negazirane vode. Pri tem ne smejo piti nobene druge tekočine, saj bi ta lahko raztopila gastrozistentno oblogo. Tekočino naj mešajo, dokler se tablete ne razpustijo, in jo popijejo skupaj s kroglicami takoj ali v 30 minutah. Kozarec naj izperejo s pol kozarca vode in tudi to popijejo. Kroglic ne smejo žvečiti ali zdrobiti.

Bolnikom, ki ne morejo požirati, se lahko tablete raztopi v negazirani vodi, nastalo raztopino pa se jim da po gastrični sondi. Pomembno je, da je ustreznost izbrane brizge in cevke skrbno testirana. Navodila o pripravi in uporabi: glejte poglavje 6.6.

Odrasli in mladostniki stari 12 let in več

Zdravljenje bolezn gastroezofagealnega refluksa (GERB):

- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa

40 mg enkrat na dan 4 tedne.

Za bolnike, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil, ali ki imajo stalne simptome, priporočamo dodatne 4 tedne zdravljenja.

- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni

20 mg enkrat na dan.

- simptomatsko zdravljenje bolezn gastroezofagealnega refluksa (GERB)

20 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če po štirih tednih ne uspete odpraviti simptomov, bodo pri bolniku potrebne dodatne preiskave. Ko simptomi prenehajo, jih lahko bolnik kasneje uspešno nadzoruje z odmerkom 20 mg enkrat na dan. Odrasli lahko odmerek 20 mg enkrat na dan jemljejo 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.

Odrasli

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 Esomeprazol AstraZeneca , 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.

Podaljšano zdravljenje z namenom preprečevanja ponovne krvavitve peptičnega ulkusa po parenteralnem zdravljenju

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 Esomeprazol AstraZeneca 40 mg dvakrat na dan. Odmerek je potrebno nato prilagoditi posamezniku in nadaljevati z zdravljenjem dokler obstajajo klinične indikacije. Na osnovi dostopnih kliničnih podatkov, lahko bolezen pri večini bolnikov nadzorujemo z odmerkom esomeprazola med 80 in 160 mg dnevno. Če dnevni odmerek preseže 80 mg, ga je potrebno razdeliti na dva dela.

Otroci stari do 12 let

Ker ni podatkov o uporabi zdravila Esomeprazol AstraZeneca pri otrocih mlajših od 12 let, ga pri njih ne smete uporabljati.

Motnje delovanja ledvic

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

Motnje delovanja jeter

Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro se ne sme preseči največjega odmerka 20 mg zdravila Esomeprazol AstraZeneca (glejte poglavje 5.2).

Starostniki

Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost za esomeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli pomožno snov.

Sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavira ni dovoljena (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 zdravilom Esomeprazol AstraZeneca ublažilo simptome in zakasnilo postavitev diagnoze.

Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju (še posebno tistih, ki se zdravijo več kot 1 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 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, kot je npr. cisaprid.

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

Zdravljenje z zaviralci protonске črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih okužb, npr. s *Sallmonelo* in *Campilobacter* (glejte poglavje 5.1).

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

Esomeprazol je zaviralec CYP2C19. Če se uvaja ali zaključuje zdravljenje z esomeprazolom je treba pomisliti na možne inerakcije z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Opazili so interakcijo med klopido-grelom in omeprazolom (glejte poglavje 4.5). Kliničen pomen te interakcije je nejasen. Zaradi previdnosti se odsvetuje sočasna uporaba esomeprazola in klopido-grela.

Vpliv na laboratorijske preiskave

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

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

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 absorbcija digoksina. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih osebah 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 spremljanje terapevtskega učinka digoksina.

Poročajo o interakciji omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaze. Klinični pomen in mehanizem takih interakcij nista vedno znana. Povečan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Druge možne interakcije potekajo preko inhibicije CYP 2C19. Za atazanavir in nelfinavir poročajo o njihovi zmanjšani koncentraciji 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 izpostavljenosti atazanaviru v primerjavi z izpostavljenostjo atazanaviru pri kombinaciji 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira enkrat na dan brez omeprazola 20 mg enkrat na dan. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) je zmanjšalo AUC, C_{max} in C_{min} nelfinavira za 36 – 39 % in povprečno AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega metabolita M8 za 75 – 92 %. Pri sakvinaviru (sočasno s ritonaviro), poročajo o zvišanih koncentracijah v serumu (za 80 – 100 %) pri sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg enkrat na dan). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunaviru (sočasno z 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 jih tudi presnavlja CYP2C19, npr. diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom 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 CYP2C19, diazepama. Sočasno jemanje 40 mg esomeprazola pa je povzročilo 13 % povečanje najmanjše plazemske koncentracije fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Priporočeno je spremljanje plazemske koncentracije fenitoina ob uvedbi ali ukinitivi 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 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 klopido­grel (300 mg začetni odmerek, nato 75 mg/dan) sam in z omeprazolom (80 mg ob istem času kot klopido­grel) dajali 5 dni. Izpostavljenost aktivnemu presnovku klopido­grela se je zmanjšala za 46 % (dan 1) in 42 % (dan 5), ko so klopido­grel in omeprazol dajali sočasno. Povprečno zaviranje agregacije trombocitov (IPA) je bilo zmanjšano za 47 % (24 ur) in 30 % (dan 5), ko so klopido­grel in omeprazol dajali sočasno. V drugi študiji se je izkazalo, da dajanje klopido­grela in omeprazola ob različnih časih, ni preprečilo interakcije, ki je verjetno posledica zaviralnega učinka omeprazola na CYP2C19. Na podlagi opazovanj in kliničnih študij poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic te PK/PD interakcije 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 podvojitev izpostavljenosti (AUC) esomeprazolu. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči podvojitev izpostavljenosti esomeprazolu. Vorikonazol, inhibitor CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC_τ omeprazola za 280 %. V nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka ni potrebna. O prilagoditvi odmerka je potrebno razmisliti v primeru hude jetrne okvare in v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

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

4.6 Nosečnost in dojenje

Za zdravilo Esomeprazol AstraZeneca 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. Raziskave na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Raziskave na živalih z uporabo racemne mešanice niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Kljub temu je potrebna previdnost pri predpisovanju esomeprazola nosečim ženskam.

Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Raziskav pri doječih materah ni bilo, zato zdravila Esomeprazol AstraZeneca ne smete predpisovati v obdobju dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Esomeprazol AstraZeneca nima vpliva 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 zdravila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka. Neželene učinki so navedeni po padajoči pogostnosti: 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 $< 1/1.000$) in zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redke: levkopenija, trombocitopenija

Zelo redke: agranulocitoza, pancitopenija

Bolezni imunskega sistema

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

Presnovne in prehranske motnje

Občasne: periferni edem

Redke: hiponatriemija

Zelo redke: hipomagneziemija

Psihiatrične motnje

Občasne: nespečnost

Redke: agitacija, zmedenost, depresija

Zelo redke: agresivnost, halucinacije

Bolezni živčevja

Pogoste: glavobol

Občasne: omotica, parestezija, somnolenca

Redke: motnje okusa

Očesne bolezni

Redke: nejasen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasne: vrtoglavica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redke: bronhospazem

Bolezni prebavil

Pogoste: bolečine v trebuhu, zaprtje, diareja, napenjanje, slabost/bruhanje

Občasne: suha usta

Redke: stomatitis, gastrointestinalna kandidiaza

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasne: povečane vrednosti jetrnih encimov

Redke: hepatitis z zlatenico ali brez nje

Zelo redke: jetrna odpoved, encefalopatija pri bolnikih z obstoječo boleznijo jeter

Bolezni kože in podkožja

Občasne: dermatitis, pruritus, izpuščaj, urtikarija

Redke: alopecija, občutljivost za svetlobo

Zelo redke: multififormni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva

Redke: artralgijska, mialgijska

Zelo redke: mišična slabost

Bolezni sečil

Zelo redke: intersticijski nefritis

Motnje reprodukcije in dojk

Zelo redke: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redke: občutek slabosti, povečano znojenje

4.9 Preveliko odmerjanje

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. 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: zaviralci protonske črpalke

Oznaka ATC: A02B C05

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.

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 črpalčko 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 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.

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 ustrezno antibiotično terapijo je uspešno odpravilo okužbo s *H. pylori* pri približno 90 % bolnikov.

Pri duodenalnih ulkusih brez zapletov po enotedenskem zdravljenju za odpravo okužbe s *H. pylori* ni več potrebe po kasnejši monoterapiji z antisekretornimi zdravili za učinkovito celjenje ulkusa in odpravo simptomov.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji so sodelovali bolniki z endoskopsko potrjeno krvavitvijo iz peptičnega ulkusa (9 % bolnikov je bilo ocenjenih Forrest Ia, 43 % Ib, 38 % Ila in 10 % 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 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.

Drugi učinki, povezani z zaviranjem izločanja želodčne kisline

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili 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 opazili povečano število celic ECL (celic podobnih enterokromafinim celicam), kar bi lahko bilo povezano z zvišano serumsko koncentracijo gastrina.

Poročali so, da se pri dolgotrajnem zdravljenju z antisekretornimi zdravili 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.

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 imelo 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 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 uporabnost po enem 40 mg odmerku je 64 % in se poveča na 89 % po večkratnih odmerkih enkrat na dan, ustreznosti 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 njegovo delovanje na kislost želodčne vsebine.

Presnova 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 pa 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 sistemskega 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 odmerjanju 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 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.

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 oslABLJENIM delovanjem 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 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.

Pediatrična uporaba

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, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja pri ponavljajočih se odmerkih zdravila ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Raziskave 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

glicerilmonostearat 40-55
hidroksipropilceluloza (E463)
hipromeloza (E464)
železov oksid (20 & 40 mg tablete: rdeče-rjavi, 20 mg tablete: rumeni) (E172)
magnezijev stearat (E572)
kopolimer metakrilne kisline in etilmetakrilata 1:1, 30 % disperzija
mikrokristalna celuloza
sintetični parafin
makrogol 6000
polisorbat 80 (E433)
krosповidon
natrijev stearilfumarat
sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)

smukec (E553b)
titanov dioksid (E171)
trietilcitrát (E1505)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Plastenke shranjujte tesno zaprto zaradi zaščite pred vlago.

Shranjujte v originalni ovojnini (pretisnih omotih) zaradi zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

- Polietilenske plastenke s polipropilenskim pokrovčkom z navojem, varnim za odpiranje in opremljenim s sušilno kapsulo.
- Škatla s pretisnimi omoti iz aluminija.

20 mg, 40 mg: plastenka z 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140(5x28) tabletami.

20 mg, 40 mg: pretisni omoti v zgibanki in/ali škatli s 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 tabletami.

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Uporaba s pomočjo gastrične sonde

1. Tableto dajte v primerno brizgo, nato pa dodajte približno 25 ml vode in približno 5 ml zraka. V nekatere sonde je treba dodati 50 ml vode in tako preprečiti zamašitev cevi.
2. Brizgo je treba takoj začeti pretresati; tableta dispergira po približno 2 minutah pretresanja.
3. Primite brizgo in jo obrnite ter preverite, da se ni zamašila.
4. Brizgo pritrdite na cev; pri tem pa brizgo držite v istem položaju (z nastavkom, usmerjenim navzgor).
5. Pretresite brizgo in jo namestite tako, da je nastavek usmerjen navzdol. V cev takoj vbrizgajte 5 do 10 ml. Po koncu injiciranja brizgo obrnite in pretresite (brizgo je treba držati tako, da je nastavek usmerjen navzgor; tako se prepreči njena zamašitev).
6. Brizgo obrnite tako, da bo nastavek spodaj in v cev takoj vbrizgajte naslednjih 5 do 10 ml. Postopek ponavljajte, dokler se brizga ne izprazni.
7. Brizgo napolnite s 25 ml vode in 5 ml zraka in po potrebi ponovite postopek, opisan v 5. točki, ter tako odstranite usedlino, ki je ostala v brizgi. Za čiščenje nekaterih sond je potrebnih 50 ml vode.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AstraZeneca UK Limited
2 Kingdom Street
London, W2 6BD
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET

5363-I-2387/11 (20 mg – 14 tablet)
5363-I-2388/11 (20 mg – 28 tablet)
5363-I-2389/11 (40 mg – 14 tablet)
5363-I-2390/11 (40 mg – 28 tablet)

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

23.12.2011

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

28.7.2011