

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Esomeprazol STADA 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

Esomeprazol STADA 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 8,05 mg saharoze, 1,85 mikrogramov metilparahidroksibenzoata (E218) in 0,56 mikrogramov propilparahidroksibenzoata (E216).

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

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena kapsula vsebuje 16,09 mg saharoze, 3,65 mikrogramov metilparahidroksibenzoata (E218) in 1,1 mikrograma propilparahidroksibenzoata (E216).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

Kapsula z neprozornim rumenim pokrovčkom in neprozornim belim telesom s črnim napisom "20 mg" na pokrovčku in telesu. Kapsula vsebuje sivo bela do sivkasta okrogla mikrozrnca.

Kapsula z neprozornim rumenim pokrovčkom in neprozornim rumenim telesom s črnim napisom "40 mg" na pokrovčku in telesu. Kapsula vsebuje sivo bela do sivkasta okrogla mikrozrnca.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kapsule Esomeprazol STADA so pri odraslih indicirane za:

Zdravljenje bolezni gastroezofagealnega 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 ustreznim protibakterijskim zdravljenjem za eradikacijo *Helicobacter pylori* in

- celjenje razjede dvanajstnika, ki je v povezavi s *Helicobacter pylori* ter
- preprečevanje ponovitve želodčne razjede pri bolnikih z razjedami, ki so v povezavi s *Helicobacter pylori*.

Pri bolnikih, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAID):

- celjenje želodčnih razjed, ki so posledica zdravljenja z NSAID,
- preprečevanje želodčnih razjed in razjed dvanajstnika, ki so posledica zdravljenja z NSAID, pri bolnikih s tveganjem.

Preprečevanje ponovne krvavitve želodčne razjede, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma

Kapsule Esomeprazol STADA so pri mladostnikih, starih 12 let in več, indicirane za:

Zdravljenje bolezni gastroezofagealnega 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 zdravljenje razjed dvanajstnika v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Bolezen gastroezofagealnega refluksa (GERB)

- Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
40 mg enkrat na dan 4 tedne.
Pri bolnikih, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil ali imajo stalne simptome, je priporočljivo dodatno štiritedensko zdravljenje.
- Dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni
20 mg enkrat na dan.
- Simptomatsko zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB)
20 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če nadzor simptomov ni dosežen po 4 tednih, je treba pri bolniku opraviti dodatne preiskave. Po prenehanju simptomov je možno doseči nadaljnji nadzor simptomov z uporabo 20 mg enkrat na dan. Možno je tudi zdravljenje z 20 mg na dan, po potrebi. Pri bolnikih, ki jemljejo nesteroidna protivnetna zdravila (NSAID) in pri katerih obstaja tveganje za razvoj želodčne razjede ali razjede dvanajstnika, nadaljnji nadzor simptomov z uporabo zdravila po potrebi, ni priporočljiv.

*V kombinaciji z ustreznim protibakterijskim zdravljenjem za eradikacijo *Helicobacter pylori* in*

- celjenje razjede dvanajstnika, ki je v povezavi s *Helicobacter pylori* ter
- preprečevanje ponovitve želodčne razjede pri bolnikih z razjedami, ki so v povezavi s *Helicobacter pylori*.

20 mg zdravila Esomeprazol STADA z 1 g amoksicilina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan 7 dni.

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

Celjenje želodčnih razjed, ki so posledica zdravljenja z NSAID: običajni odmerek je 20 mg enkrat na dan. Trajanje zdravljenja je 4–8 tednov.

Preprečevanje želodčnih razjed in razjed dvanajstnika, ki so posledica zdravljenja z NSAID, pri bolnikih s tveganjem: 20 mg enkrat na dan.

Preprečevanje ponovne krvavitve želodčne razjede kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja.

Po intravenskem preventivnem zdravljenju za preprečevanje ponovne krvavitve želodčne razjede 40 mg enkrat na dan 4 tedne.

Zdravljenje Zollinger-Ellisonovega sindroma

Priporočeni začetni odmerek zdravila Esomeprazol STADA je 40 mg dvakrat na dan. Odmerek je treba nato individualno prilagoditi in z zdravljenjem nadaljevati tako dolgo, kot je klinično indicirano. Na podlagi razpoložljivih kliničnih podatkov je pri večini bolnikov možno doseči nadzor z uporabo odmerkov med 80 in 160 mg esomeprazola na dan. Pri odmerkih večjih od 80 mg na dan je treba odmerek razdeliti in ga dati dvakrat na dan.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Starejši

Pri starejših osebah prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Mladostniki, stari 12 let in več

Bolezen gastroezofagealnega refluksa (GERB)

- Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
40 mg enkrat na dan 4 tedne.
Pri bolnikih, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil ali imajo stalne simptome, je priporočljivo dodatno štiritedensko zdravljenje.
- Dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni
20 mg enkrat na dan.
- Simptomatsko zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB)
20 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če nadzor simptomov ni dosežen po 4 tednih, je treba pri bolniku opraviti dodatne preiskave. Po prenehanju simptomov je možno doseči nadaljnji nadzor simptomov z uporabo 20 mg enkrat na dan.

*Zdravljenje razjed dvanajstnika 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 zdravil za zdravljenje bakterijskih okužb. Zdravljenje mora nadzorovati specialist.

Priporočeno odmerjanje:

Telesna masa	Odmerjanje
30–40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Esomeprazol STADA 20 mg, amoksisicilin 750 mg in klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase, vsi uporabljeni naenkrat, dvakrat na dan, en teden
> 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Esomeprazol STADA 20 mg, amoksisicilin 1 g in klaritromicin 500 mg, vsi uporabljeni naenkrat, dvakrat na dan, en teden

Otroci, mlajši od 12 let

Zdravila Esomeprazol STADA se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 12 let. Morda so na voljo bolj primerne farmacevtske oblike esomeprazola.

Način uporabe

Kapsule je treba pogoltniti cele s tekočino. Kapsul se ne sme žvečiti ali drobiti.

Pri bolnikih, ki imajo težave s požiranjem, je kapsule možno odpreti in njihovo vsebino vmešati v pol kozarca negazirane vode. Drugih tekočin se ne sme uporabljati, ker obstaja možnost, da se gastrozistentna obloga raztopi. Tekočino z zrnci je treba premešati in popiti takoj ali v 30 minutah. Kozarec je treba sprati s polovico kozarca vode in jo popiti. Zrnc se ne sme žvečiti ali drobiti. Pri bolnikih, ki ne morejo požirati, je vsebino kapsule možno vmešati v negazirano vodo in jo dati po gastični sondi. Pomembno je, da sta ustreznost izbrane brizge in cevke skrbno preverjeni. Priprava in navodila za dajanje so navedena v poglavju 6.6.

4.3 Kontraindikacije

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

Esomeprazole se ne sme uporabljati sočasno z nelfinavirjem (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 želodčno razjedo ali potrjeni diagnozi želodčne razjede, je treba izključiti možnost malignega procesa, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z esomeprazolom ublažilo simptome in zakasnilo postavitev diagnoze.

Dolgotrajna uporaba

Bolnike na dolgotrajnem zdravljenju (še posebno tiste, ki se zdravijo več kot 1 leto), je potrebno redno spremljati.

Uporaba po potrebi

Bolnike, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba poučiti, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se značilnosti simptomov spremenijo.

Eradikacija okužbe s *Helicobacter pylori*

Pri predpisovanju esomeprazole za eradiacijo okužbe s *Helicobacter pylori* je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh učinkovin kombiniranega trojnega zdravljenja z drugimi zdravili. Klaritromicin je močan zaviralec encima CYP3A4, zato je treba pri trojnem zdravljenju upoštevati kontraindikacije in medsebojno delovanje klaritromicina pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki se presnavljajo s pomočjo encima CYP3A4, kot je npr. cisaprid.

Gastrointestinalne okužbe

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih okužb, npr. z bakterijami vrste *Salmonella* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

Absorpcija vitamina B12

Kot vsa zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi esomeprazol zaradi hipo- ali aklorhidrije zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina). To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšano telesno zalogo vitamina B12 ali z dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo tega vitamina.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci protonske črpalke, kot je esomeprazol, vsaj tri mesece in v večini primerov eno leto, so poročali o hudi hipomagneziemiji. Lahko se pojavi resna manifestacija hipomagneziemije, kot so utrujenost, tetanične kontrakcije, delirij, konvulzije, omotica in ventrikularna aritmija, vendar so lahko znaki na začetku navidezno nenevarni in jih je možno

spregledati. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prenehanju zdravljenja z zaviralci protonске črpalke. Zdravstveni delavci morajo razmisliti o merjenju ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonске črpalke in periodičnem merjenju med zdravljenjem pri tistih bolnikih, pri katerih se pričakuje dolgotrajno zdravljenje ali tistih, ki jemljejo zaviralce protonске črpalke z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki).

Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonске 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 esomeprazolom. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonске črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonске črpalke.

Tveganje za zlom

Zaviralci protonске črpalke lahko, zlasti če jih uporabljamo v velikih odmerkih in daljše obdobje (> 1 leto), zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših ali ob prisotnosti drugih prepoznanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke povečajo celotno tveganje za zlome od 10–40 %. Deloma lahko do tega povečanja pride zaradi drugih dejavnikov tveganja. Oskrba bolnikov s tveganjem za pojav osteoporoze naj bo v skladu s kliničnimi smernicami in vnos vitamina D ter kalcija naj bo pri njih ustrezen.

Kombinacije z drugimi zdravili

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavirja ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če ocenite, da je kombinacija zaviralca protonске črpalke in atazanavirja neizogibna, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje v kombinaciji s povečanjem odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja, pri čemer pa se 20-miligramskega odmerka esomeprazola ne sme preseči.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19. Ob uvedbi ali ukinitvi zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki jih presnavlja encim CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje med klopidoogrelom in esomeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen te interakcije ni znan. Kot previdnostni ukrep, sočasno jemanje esomeprazola in klopidoogrela ni priporočljivo.

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).

Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z esomeprazolom (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.

Saharoza

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

Parahidroksibenzoati

To zdravilo vsebuje parahidroksibenzoate, ki lahko povzročijo alergijske reakcije (lahko zapoznele).

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Učinki esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Zaviralci proteaz

Poročali so o interakciji omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaz. Klinični pomen in mehanizem teh interakcij nista vedno znana. Povečan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Druge možne interakcije potekajo z zaviranjem CYP2C19.

Pri sočasni uporabi z omeprazolom so poročali o zmanjšani koncentraciji atazanavirja in nelfinavirja v serumu, zato sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih povzročilo zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju (zmanjšanje AUC, C_{max} in C_{min} za približno 75 %). Povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg ni kompenziralo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Sočasno jemanje omeprazola (20 mg enkrat na dan) in 400 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih zmanjšalo izpostavljenost atazanavirju za približno 30 % 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) so poročali o povečanih koncentracijah v serumu (za 80–100 %) pri sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg enkrat na dan).

Zdravljenje z 20 mg omeprazola enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunavirju (sočasno z ritonavirjem) in amprenavirju (sočasno z ritonavirjem). Zdravljenje z 20 mg omeprazola enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost amprenavirju (pri sočasnem zdravljenju z ritonavirjem in brez njega). Zdravljenje s 40 mg omeprazola enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost lopinavirju (pri sočasnem zdravljenju z ritonavirjem).

Metotreksat

Pri jemanju metotreksata skupaj z zaviralci protonske črpalke se je raven metotreksata pri nekaterih bolnikih povečala. V primeru uporabe velikih odmerkov metotreksata je potrebno razmisliti o začasni ukinitvi esomeprazola.

Takrolimus

Poročali so, da sočasna uporaba esomeprazola zviša koncentracijo takrolimusa v serumu. Treba je skrbno spremljati koncentracije takrolimusa in delovanje ledvic (očistek kreatinina) in po potrebi prilagoditi odmere takrolimusa.

Zdravila, pri katerih je absorpcija odvisna od pH

Zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonske črpalke lahko zmanjša ali poveča absorpcijo drugih zdravil, če pH vrednost želodčne vsebine vpliva na njihovo absorpcijo. Kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšajo kislost želodčne vsebine, se lahko med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil, kot so ketokonazol, itraconazol in erlotinib, absorpcija digoksina pa se lahko poveča. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih preiskovancih povečalo biološko uporabnost digoksina za 10 % (do 30 % pri dveh od desetih preiskovancev). O toksičnosti digoksina so poročali redko. Vendar pa je v primeru uporabe velikih odmerkov esomeprazola pri starejših bolnikih potrebna previdnost. V tem primeru je treba uvesti terapevtsko spremljanje koncentracije digoksina.

Zdravila, ki se presnavljajo s CYP2C19

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je poglavitni encim za presnovo esomeprazola. Zato so lahko pri kombiniranju esomeprazola z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19, npr. diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom ipd., plazemske koncentracije teh zdravil povečane in bo morda potrebno zmanjšanje njihovega odmerka. To je treba še posebej upoštevati kadar se esomeprazol predpisuje za jemanje po potrebi.

Diazepam

Sočasno jemanje 30 mg esomeprazola je povzročilo 45-odstotno zmanjšanje očistka substrata CYP2C19 – diazepama.

Fenitoin

Sočasno jemanje 40 mg esomeprazola je povzročilo 13-odstotno povečanje najmanjše plazemske koncentracije fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Priporočljivo je spremljanje plazemske koncentracije fenitoina ob uvedbi ali ukinitvi esomeprazola.

Vorikonazol

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

Cilostazol

Omeprazol in esomeprazol sta zaviralca CYP2C19. V navzkrižni klinični študiji je omeprazol v odmerkih po 40 mg pri zdravih preiskovancih povečal $C_{\max}$ cilostazola za 18 % in enega njegovih aktivnih presnovkov za 29 % ter AUC cilostazola za 26 % in enega njegovih aktivnih presnovkov za 69 %.

Cisaprid

Pri zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje 40 mg esomeprazola povzročilo 32-odstotno povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) in 31-odstotno podaljšanje razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) cisaprida, vendar brez bistvenega povečanja največje plazemske koncentracije cisaprida. Nekoliko podaljšan interval QT_c , 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 pri bolnikih, ki so poleg varfarina prejeli še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi v sprejemljivem območju. Vendar pa so po začetku trženja zdravila poročali o posameznih primerih klinično pomembnega povečanja INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa) po sočasi uporabi. Zaradi tega je ob začetku in koncu sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom ali 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 uporabljen skupaj s fiksnim odmerkom kombinacije esomeprazola 20 mg + acetilsalicilne kisline 81 mg, se je v primerjavi s klopidogrelom samim, izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za skoraj 40 %. Kljub temu je bila pri teh preiskovancih raven največjega zavrtja agregacije trombocitov (povzročenega z ADP) enaka tako pri klopidogrelu samem kot tudi pri klopidogrelu + kombinaciji zdravil (esomeprazol + acetilsalicilna kislina).

Na podlagi opazovanj in kliničnih študij poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic PK/PD medsebojnega delovanja esomeprazola, kar zadeva večje srčno-žilne dogodke. Zaradi previdnosti se je sočasni uporabi klopidogrela treba izogniti.

Preiskovana zdravila brez klinično pomembnih interakcij

Amoksisicilin in kinidin

Esomeprazol nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amoksisicilina ali kinidina.

Naproksen ali rofekoksib

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

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

Zdravila, ki zavirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4

Esomeprazol se presnavlja s pomočjo CYP2C19 in CYP3A4. Sočasna uporaba esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan), je imela za posledico podvojitev izpostavljenosti esomeprazolu (AUC). Sočasna uporaba esomeprazola in kombiniranega zaviralca CYP2C19 ter CYP3A4 se lahko kaže v več kot podvojeni izpostavljenosti esomeprazolu. Zaviralec CYP2C19 in CYP3A4 – vorikonazol je povečal AUC_τ omeprazola za 280 %. Prilagoditev odmerka esomeprazola praviloma ni potrebna v nobeni izmed omenjenih situacij. Vseeno pa je pri bolnikih s hudo okvaro jeter treba razmisliti o prilagoditvi odmerka in ali je dolgotrajno zdravljenje potrebno.

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4

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

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu Esomeprazol STADA, ni dovolj. Podatki o večjem številu nosečnic, ki so bile v epidemioloških študijah izpostavljene racemni zmesi omeprazola, niso pokazali vpliva na razvoj malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Študije na živalih z uporabo racemne zmesi niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih vplivov esomeprazola na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Kljub temu je pri predpisovanju esomeprazola nosečim ženskam potrebna previdnost.

Zmeren obseg podatkov o nosečnicah (od 300 do 1000 izidov nosečnosti) ne kaže, da bi esomeprazol povzročal malformacije ali toksično vplival na plod oziroma novorojenčka.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na razvoj in razmnoževanje (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Podatki o učinkih esomeprazola na novorojenčke in dojenčke so nezadostni. Esomeprazola se ne sme uporabljati v obdobju dojenja.

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 strojev

Esomeprazol ima manjši vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o neželenih učinkih, kot sta omotica (občasno) in zamegljen vid (redko) (glejte poglavje 4.8). Bolniki, pri katerih se pojavijo ti neželeni učinki, ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih (in v obdobju po prihodu zdravila na trg), so glavobol, bolečine v trebuhu, driska in navzea. Poleg tega je varnostni profil

podoben za različne farmacevtske oblike, terapevtske indikacije, starostne skupine in skupine bolnikov. Z odmerkom povezanih neželenih učinkov niso ugotovili.

Pregledni seznam neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih in po prihodu esomeprazola na trg so ugotovili (ali sumili na) naslednje neželene učinke. Za nobenega izmed teh učinkov niso ugotovili, da je odvisen od odmerka. Neželeni učinki so razvrščeni po 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 $< 1/1.000$; zelo redki $< 1/10.000$; neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov)).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	redki	levkopenija, trombocitopenija
	zelo redki	agranulocitoza, pancitopenija
Bolezni imunskega sistema	redki	preobčutljivostne reakcije, kot so npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
Presnovne in prehranske motnje	občasni	periferni edem
	redki	hiponatriemija
	neznana	hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); huda hipomagneziemija lahko korelira s hipokalcemijo; hipomagneziemija je lahko povezana tudi s hipokaliemijo
Psihiatrične motnje	občasni	nespečnost
	redki	vznemirjenost, zmedenost, depresija
	zelo redki	agresivnost, prividi
Bolezni živčevja	pogosti	glavobol
	občasni	omotica, parestezije, somnolenca
	redki	motnje okušanja
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	bolečina v trebuhu, zaprtje, driska, flatulenca, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)
	občasni	suha usta
	redki	stomatitis, gastrointestinalna kandidoza
	neznana	mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	občasni	povečane vrednosti jetrnih encimov
	redki	hepatitis z zlatenico ali brez nje
	zelo redki	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter
Bolezni kože in podkožja	občasni	dermatitis, srbenje, izpuščaj, koprivnica
	redki	alopecija, preobčutljivost za svetlobo
	zelo redki	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
	neznana	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	bolečina v sklepih, bolečina v mišicah
	zelo redki	mišična šibkost

Bolezni sečil	zelo redki	intersticijski nefritis; pri nekaterih bolnikih so sočasno poročali tudi o ledvični odpovedi
Motnje reprodukcije in dojk	zelo redki	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	redki	slabo počutje, povečano znojenje

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

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

Izkušnje glede namernega prevelikega odmerjanja zdravila so omejene. Pri odmerku 280 mg so opisali gastrointestinalne simptome in šibkost. Enkratni odmerki 80 mg esomeprazola niso povzročili nobenih težav. Specifičnega antidota ni. Esomeprazol se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in ga torej z dializo ni možno hitro odstraniti iz telesa. Kot pri vseh drugih primerih prevelikega odmerjanja mora biti zdravljenje simptomatsko, s splošnimi podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zaviralci protonske črpalke
Oznaka ATC: A02BC05

Esomeprazol je S-izomer 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-miligramskih odmerkih esomeprazola enkrat na dan, pet dni zapored se srednja največja vrednost izločene želodčne kisline po stimulaciji s pentagastrinom zmanjša za 90 %, če je izmerjena peti dan, 6 do 7 ur po odmerjanju zdravila.

Pri simptomatskih bolnikih z boleznijo gastroezofagealnega refluksa je bil po petih dneh peroralnega odmerjanja 20 mg esomeprazola želodčni pH večji od 4 v povprečju za 13 ur oz. pri 40 mg esomeprazola v povprečju za 17 ur v 24-urnem razponu. Po odmerku 20 mg esomeprazola je bil želodčni pH večji od 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 % (8 ur), 92 % (12 ur) in 56 % (16 ur).

Z uporabo AUC kot nadomestnega parametra za plazemsko koncentracijo je bila prikazana 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 ustreznim antibiotičnim zdravljenjem je uspešno odpravilo okužbo s *H. pylori* pri približno 90 % bolnikov.

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

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji so sodelovali bolniki z endoskopsko potrjeno krvavitvijo iz želodčne razjede (9 % bolnikov je bilo opredeljenih 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 30 min, čemur 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 40 mg esomeprazola peroralno 27 dni. V 3 dneh se je krvavitev ponovila pri 5,9 % bolnikov, ki so prejeli raztopino esomeprazola, 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 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 protonске črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonске črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

Tako pri otrocih, kot tudi pri odraslih, so pri dolgotrajnem zdravljenju z esomeprazolom opažali povečano število celic ECL (celic podobnih enterokromafinim celicam), kar bi lahko bilo povezano s povečano serumsko koncentracijo gastrina. Ti podatki nimajo nobenega kliničnega pomena.

Poročali so, da se pri dolgotrajnem zdravljenju z antisekretornimi zdravili želodčne žlezne ciste pojavljajo z nekoliko večjo pogostnostjo. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline. So benigne in kaže, da so tudi reverzibilne.

Zmanjšana kislost v želodcu zaradi različnih razlogov, vključno z uporabo zaviralcev protonске črpalke, poveča število želodčnih bakterij, ki so normalno prisotne v prebavnem traktu. Zdravljenje z zaviralci protonске črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek okužb prebavil, npr. s *Salmonello* in *Campylobacter* ter s *Clostridium difficile* pri hospitaliziranih bolnikih.

Klinična učinkovitost

V dveh študijah z tidinidom kot aktivno primerjavo je esomeprazol imel boljši učinek na zdravljenje želodčne razjede pri bolnikih, ki so uporabljali 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 želodčne razjede in razjede dvanajstnika pri bolnikih, ki so uporabljali nesteroidna protivnetna zdravila (starih > 60 let in/ali z razjedo v anamnezi), vključno s tistimi, ki so selektivna za COX-2.

Pediatrična populacija

V študiji pri pediatričnih bolnikih z gastroezofagealnim refluksom (starih < 1 leto do 17 let), ki so se dolgo zdravili z zaviralci protonске črpalke, je 61 % otrok razvilo manjšo stopnjo hiperplazije ECL celic z neznano klinično pomembnostjo, atrofični gastritis ali karcinoidni tumorji pa se niso razvili.

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 uporabnost po enem 40-miligramskem odmerku je 64 % in se poveča na 89 % po večkratnem odmerjanju enkrat na dan; ustrezni vrednosti za 20 mg esomeprazola pa sta 50 % in 68 %. Hrana zakasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to nima bistvenega vpliva 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 s pomočjo 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 so hitri presnavljalci esomeprazola.

Celotni plazemski očistek esomeprazola je približno 17 l/h po posameznem odmerku in približno 9 l/h po večkratnih odmerkih. Plazemski razpolovni čas izločanja je približno 1,3 h po večkratnem odmerjanju 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.

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

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetiko esomeprazola so preučevali pri odmerkih do 40 mg dvakrat na dan. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) se poveča po večkratnem odmerjanju esomeprazola. To povečanje je odvisno od odmerka in je večje kot z odmerkom sorazmerno povečanje AUC po večkratnem odmerjanju. 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

Počasni presnavljalci

Približno $2,9 \pm 1,5$ % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19 in zdravilo počasi presnavlja (ang. poor metabolisers). Pri teh posameznikih presnovo esomeprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Po večkratnem odmerjanju 40 mg esomeprazola enkrat na dan je bila srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije, v odvisnosti od časa, približno 100 % večja pri preiskovancih, ki zdravilo presnavljajo počasi, kot pri tistih, ki imajo funkcionalen encim CYP2C19 in esomeprazol presnovijo hitro (ang. extensive metabolisers). Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so se povečale za približno 60 %. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Spol

Po posameznem 40-miligramskem odmerku esomeprazola je srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa 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 blago do zmerno motnjo delovanja jeter. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudo motnjo delovanja jeter, kar povzroči podvojitev površine pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola v odvisnosti od časa. Zato se pri bolnikih s hudo okvaro delovanja jeter ne sme 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

Študij pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic ni. Ker se presnovki esomeprazola izločajo skozi ledvice, nespremenjena učinkovina pa ne, ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola spremenjena pri bolnikih z okvaro delovanja ledvic.

Starejši

Presnova esomeprazola ni bistveno spremenjena pri starejših osebah (71–80 let).

Pediatrična populacija

Mladostniki, stari 12–18 let:

Po večkratnem odmerjanju 20 mg in 40 mg esomeprazola sta bila skupna izpostavljenost (AUC) in čas potreben za doseg največje 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 se odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Neželeni učinki, ki jih v kliničnih študijah niso zabeležili, opazili pa so jih pri živalih ob izpostavljenostih, podobnih kliničnim izpostavljenostim, in bi lahko bili pomembni za klinično uporabo, so:

Raziskave kancerogenosti pri podganah z uporabo racemne zmesi so pokazale hiperplazijo želodčnih celic ECL in karcinoide. Ti učinki zdravila na želodec pri podganah so posledica neprekinjene in izrazite hipergastrinemije kot posledice zmanjšane proizvodnje želodčne kisline in jih je moč opaziti po dolgotrajnem dajanju zaviralcev izločanja želodčne kisline podganam.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule:

sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)

hipromeloza

35-odstotna emulzija dimetikona, ki vsebuje dimetikon, propilparahidroksibenzoat (E216),

metilparahidroksibenzoat (E218), sorbinsko kislino, natrijev benzoat, polisorbat,

oktilfenoksipolietoksietanol in propilenglikol

polisorbat 80

manitol

diacetilirani monogliceridi

smukec

30-odstotna disperzija kopolimera metakrilne kisline in etilakrilata 1:1, ki vsebuje kopolimer

metakrilne kisline in etilakrilata, natrijev lavrilsulfat in polisorbat 80

trietilcitrát

makrogolglicerol stearat

Ovojnica kapsule:
črni železov oksid (E172)
šelak
rumeni železov oksid (E172)
titanov dioksid (E171)
želatina

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti:
2 leti

Plastenke:
Pred prvim odprtjem plastenke: 2 leti
Po prvem odprtju plastenke: 3 mesece

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.
Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago (plastenke). Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago (pretisni omoti).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

HDPE plastenke s sušilnim sredstvom, silikagelom, zaprte z belo zaporko iz polipropilena. Zaporka ima aluminijasto zaščito.
Velikosti pakiranja: 28, 30, 90 ali 98 kapsul

Pretisni omoti iz PA-Aluminij-PVC/Aluminijeve folije
Velikosti pakiranja: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ali 100 kapsul

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Dajanje zdravila po gastrični sondi

1. Dodajte vsebino kapsule v približno 25 ml ali 50 ml vode. (Pri nekaterih sondah je treba uporabiti 50 ml vode, da bi preprečili zamašitev cevke z zrnci). Premešajte.
2. Suspenzijo potegnite v injekcijsko brizgo in dodajte še približno 5 ml zraka.
3. Nato takoj stresajte brizgo približno 2 minuti, da se zrnca dispergirajo.
4. Brizgo postavite s konico navzgor in preverite, da se ni konica zamašila.
5. Brizgo vstavite v cevko in jo še vedno držite s konico navzgor.
6. Brizgo pretresite in jo obrnite s konico navzdol. V cevko takoj iztisnite 5–10 ml. Po injiciranju ponovno obrnite brizgo in pretresite (brizga mora biti obrnjena s konico navzgor, da se konica ne bi zamašila).
7. Ponovno obrnite brizgo navzdol in vbrizgajte v cevko novih 5–10 ml. Postopek ponavljajte dokler ne izpraznite brizge.
8. Brizgo napolnite s 25 ml vode in 5 ml zraka in ponovite korake pod točko 6, da izperete morebitno usedlino. Pri nekaterih sondah bo potrebnih 50 ml vode.

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

Posebna opozorila za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Nemčija

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

H/11/00583/001-030

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. 3. 2011
Datum zadnjega podaljšanja: 23. 2. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

11. 4. 2017