

Modul 1.3.1 Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Esomeprazol Hospira 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 42,5 mg natrijevega esomeprazolata, kar ustreza 40 mg esomeprazola.

Pomožne snovi z znanim učinkom: Ena viala vsebuje manj kot 1 mmol natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

Bela do umazano bela pogača/ prašek.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Esomeprazol za injiciranje in infundiranje je indiciran za:

Odrasli

- zaviranje izločanja želodčne kisline, kadar peroralni vnos zdravila ni mogoč, kot na primer:
 - za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) pri bolnikih z ezofagitisom oziroma hudimi simptomi refluksa
 - za zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)
 - za preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR pri bolnikih s tveganjem.
- za preprečevanje ponovne krvavitve pri bolnikih po terapevtski endoskopiji akutnega krvavečega želodčnega ali duodenalnega ulkusa

Otroci in mladostniki, stari od 1 do 18 let

- zaviranje izločanja želodčne kisline, kadar peroralni vnos zdravila ni mogoč, kot na primer:
 - za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) pri bolnikih z erozivnim refluksnim ezofagitisom in/ali hudimi simptomi refluksa

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zaviranje izločanja želodčne kisline, kadar peroralni vnos zdravila ni mogoč

Bolnike, ki ne morejo jemati zdravila peroralno, lahko zdravimo parenteralno z odmerki 20 do 40 mg enkrat na dan. Bolnike z refluksnim ezofagitisom zdravimo z odmerkom 40 mg enkrat na dan. Bolnikom, pri katerih refluks zdravimo simptomatsko, dajemo odmerek 20 mg enkrat na dan.

Za zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR, je običajen odmerek 20 mg enkrat na dan. Za preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR, dajemo bolnikom s tveganjem 20 mg enkrat na dan.

Intravensko zdravljenje je običajno kratko; čim prej je treba preiti na peroralno zdravljenje.

Preprečevanje ponovne krvavitve iz želodčnega in duodenalnega ulkusa

Po terapevtski endoskopiji akutnega krvavečega želodčnega ali duodenalnega ulkusa infundirajte odmerek 80 mg v bolusu 30 minut in nadaljujte z neprekinjenim intravenskim infundiranjem odmerka 8 mg/uro 3 dni (72 ur).

Po parenteralnemu zdravljenju nadaljujte zdravljenje s peroralnimi zdravili za zaviranje izločanja želodčne kisline.

Način uporabe

Za pripravo rekonstituirane raztopine glejte poglavje 6.6.

Injiciranje

40 mg odmerek

5 ml rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) intravensko injicirajte najmanj 3 minute.

20 mg odmerek

2,5 ml ali polovico pripravljene raztopine (8 mg/ml) intravensko injicirajte najmanj 3 minute. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Infundiranje

40 mg odmerek

Rekonstituirano raztopino intravensko infundirajte v obdobju 10 do 30 minut.

20 mg odmerek

Polovico rekonstituirane raztopine intravensko infundirajte v obdobju 10 do 30 minut. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

80 mg odmerek v bolusu

Pripravljeno raztopino neprekinjeno intravensko infundirajte 30 minut.

Odmerek 8 mg/h

Pripravljeno raztopino neprekinjeno intravensko infundirajte 71,5 ur (hitrost infuzije 8 mg/h. Glejte poglavje 6.3 za rok uporabnosti po rekonstituciji).

Zmanjšano delovanje ledvic

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

Zmanjšano delovanje jeter

GERB: Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne smemo preseči največjega dnevnega odmerka 20 mg esomeprazola (glejte poglavje 5.2).

Krvaveči ulkusi: Pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro bo po začetnem bolusnem odmerku 80 mg esomeprazola za infundiranje morda zadoščalo zdravljenje z neprekinjeno intravensko infuzijo odmerka 4 mg/h v trajanju 71,5 ur (glejte poglavje 5.2).

Starejši

Pri starejših prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Odmerjanje

Otroci in mladostniki, stari od 1 do 18 let

Zaviranje izločanja želodčne kisline, kadar peroralni vnos zdravila ni mogoč

Bolnike, ki zdravila ne morejo jemati peroralno, je mogoče zdraviti parenteralno enkrat na dan kot del celotnega obdobja zdravljenja GERB (odmerke glejte v spodnji preglednici).

Intravensko zdravljenje je običajno kratko; čim prej je treba preiti na peroralno zdravljenje.

Priporočeni intravenski odmerki esomeprazola

Starostna skupina	Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa	Simptomatsko zdravljenje GERB
od 1 - 11 let	telesna masa < 20 kg: 10 mg enkrat na dan telesna masa $\geq$ 20 kg: 10 mg ali 20 mg enkrat na dan	10 mg enkrat na dan
od 12 - 18 let	40 mg enkrat na dan	20 mg enkrat na dan

Način uporabe

Za pripravo rekonstituirane raztopine glejte poglavje 6.6.

Injiciranje

40 mg odmerek

5 ml rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) intravensko injicirajte najmanj 3 minute.

20 mg odmerek

2,5 ml ali polovico pripravljene raztopine (8 mg/ml) intravensko injicirajte najmanj 3 minute. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

10 mg odmerek

1,25 ml rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) intravensko injicirajte najmanj 3 minute. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

Infundiranje

40 mg odmerek

Rekonstituirano raztopino intravensko infundirajte v obdobju 10 do 30 minut.

20 mg odmerek

Polovico rekonstituirane raztopine intravensko infundirajte v obdobju 10 do 30 minut. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

10 mg odmerek

Četrtno rekonstituirane raztopine intravensko infundirajte v obdobju 10 do 30 minut. Neporabljeno raztopino je treba zavreči.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavira ni dovoljena (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru kakršnih koli opozorilnih simptomov (npr. izrazitega nenamernega hujšanja, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in ob sumu na ali ob prisotnosti želodčne razjede je treba

izključiti maligno obolenje, saj lahko zdravljenje z omeprazolom omili simptome in vodi do zapoznele postavitve prave diagnoze.

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

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavirja ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če presodite, da se kombinaciji zaviralca protonске črpalke in atazanavira ne morete izogniti, je priporočljivo natančno klinično spremljanje v kombinaciji z zvišanjem odmerka atazanavira na 400 mg s 100 mg ritonavira, pri čemer naj odmerek esomeprazola ne preseže 20 mg.

Kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi esomeprazol zmanjša absorpcijo vitamina B12 (ciankobalamin) zaradi hipo- ali aklorhidrije. To je treba upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi zalogami ali z dejavniki tveganja, ki ob dolgotrajnem zdravljenju zmanjšujejo absorpcijo vitamina B12.

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

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce protonске črpalke kot 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 protonске črpalke.

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

Zaviralci protonске 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 ali v prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za 10 – 40 %. Del tega porasta 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.

Motene laboratorijske preiskave

Zvišane vrednosti kromogranina A (CgA) lahko ovirajo preiskave za diagnostiko nevroendokrinih tumorjev. Da bi preprečili ta moteči vpliv, je treba zdravljenje z esomeprazolom prekiniti vsaj 5 dni pred meritvami CgA (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije interakcij so bile izvedene le pri odraslih.

Učinek esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

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, če pH 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, itrakonazol 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 % (pri dveh od desetih preiskovancev do 30 %). Redko je bila opisana toksičnost digoksina. Vseeno je v primeru uporabe velikih odmerkov esomeprazola pri starejših bolnikih potrebna previdnost. V takšnih okoliščinah je treba bolj intenzivno terapevtsko spremljati serumske koncentracije digoksina.

Poročali so o interakciji omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaz. 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 encima CYP2C19. Za atazanavir in nelfinavir poročajo o njuni zmanjšani koncentraciji v serumu ob sočasnem jemanju z omeprazolom, zato sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavira / 100 mg ritonavira pri zdravih prostovoljcih je povzročilo znatno 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 povprečno 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 sakvinavirju (sočasno z ritonaviro) so ob sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg na dan) poročali o zvišanih serumskih koncentracijah (za 80-100%). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunaviru (sočasno z ritonaviro) in amprenaviru (sočasno z ritonaviro). Zdravljenje z esomeprazolom 20 mg na dan ni vplivalo na izpostavljenost amprenaviru (sočasno z ritonaviro in brez njega). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg na dan ni vplivalo na izpostavljenost lopinaviru (sočasno 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, najpomembnejši encim pri presnovi esomeprazola. Pri sočasni uporabi esomeprazola z zdravili, ki se presnavljajo preko encima CYP2C19, npr. diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin itd., se plazemske koncentracije teh zdravil lahko povečajo in bo morda potrebno zmanjšati odmerke teh zdravil. Ob sočasni peroralni uporabi 30 mg esomeprazola se je očistek diazepama, substrata encima CYP2C19, zmanjšal za 45 %. Ob sočasni peroralni uporabi 40 mg esomeprazola in fenitoina je prišlo do 13 % povečanja najmanjše plazemske koncentracije fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Ob upoštevanju ali ukinitvi zdravljenja z esomeprazolom je priporočljivo spremljanje plazemskih koncentracij fenitoina. Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal C_{max} in AUC_τ vorikonazola (substrat encima CYP2C19) za 15 % oziroma za 41 %.

Pri sočasni peroralni uporabi 40 mg esomeprazola pri bolnikih, ki so prejeli varfarin, je klinično preskušanje pokazalo, da so koagulacijski časi znotraj območja sprejemljivosti. Vendar so v raziskavah v obdobju trženja ob sočasni uporabi peroralnega esomeprazola poročali o posameznih primerih klinično pomembnega zvišanja INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa). Ob začetku in na koncu sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom oziroma drugimi kumarinskimi derivati je priporočljivo spremljanje bolnika.

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

Pri zdravih prostovoljcih je sočasna peroralna uporaba 40 mg esomeprazola in cisaprida vodila v 32 % povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC) in 31 % podaljšanje razpolovne dobe izločanja (t_{1/2}), na povečanje največjih plazemskih koncentracij cisaprida pa ni imela pomembnejšega vpliva. Pri uporabi samega cisaprida so opazili rahlo podaljšanje intervala QTc, pri sočasni uporabi cisaprida in esomeprazola pa ni prišlo do dodatnega podaljšanja intervala.

Esomeprazol nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko amoksisicilina ali kinidina.

Raziskave, kjer bi preučevali interakcije pri visokih intravenskih odmerkih (80 mg + 8 mg/h) *in vivo*, niso bile opravljene. Vpliv esomeprazola na zdravila, ki se metabolizirajo preko encima CYP2C19, je lahko pri tem načinu aplikacije bolj izražen in pojav neželenih učinkov je treba pri bolnikih med 3 dnevnim intravenskim načinom zdravljenja natančno spremljati.

V navzkrižni klinični študiji so bolniki 5 dni prejemali klopidoogrel (300 mg začetni odmerek in nato 75 mg na dan) samostojno oziroma skupaj z omeprazolom (80 mg ob istem času kot klopidoogrel). Izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidoogrela se je ob sočasnem dajanju klopidoogrela in omeprazola zmanjšala za 46 % (dan 1) in 42 % (dan 5). Povprečno zaviranje agregacije trombocitov (IPA, »*Inhibition of platelet aggregation*«) je bilo ob sočasnem dajanju klopidoogrela in omeprazola zmanjšano za 47 %. V drugi študiji se je izkazalo, da dajanje klopidoogrela in omeprazola ob različnih časih ni preprečilo njunega medsebojnega delovanja, kar je verjetno posledica zaviralnega učinka omeprazola na encim CYP2C19. Na podlagi opazovanj in kliničnih študij poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic tega farmakokinetičnega/farmakodinamičnega medsebojnega delovanja z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov.

Neznan mehanizem

Poročali so, da sočasna uporaba esomeprazola zviša koncentracijo takrolimusa v serumu.

Pri nekaterih bolnikih so ob sočasnem dajanju z zaviralci protonske črpalke poročali o povečanju ravni metotreksata. Pri dajanju velikih odmerkov metotreksata je treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe esomeprazola.

Učinek drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

Esomeprazol se presnavlja preko encimov CYP2C19 in CYP3A4. Pri sočasni peroralni uporabi esomeprazola in zaviralca encima CYP3A4 klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) se je izpostavljenost (AUC) esomeprazolu podvojila. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev encimov CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči več kot dvakratno povečanje izpostavljenosti esomeprazolu. Vorikonazol, inhibitor encimov CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC τ omeprazola za 280 %. V nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka ni potrebna. Vseeno je o prilagoditvi odmerka potrebno razmisliti v primeru hude jetrne okvare in v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

Zdravila, za katera je znano, da inducirajo encima CYP2C19 ali CYP3A4 ali oba (npr. rifampicin in šentjanževka), lahko zmanjšajo koncentracijo esomeprazola v serumu, ker povečajo njegovo presnovo.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatki o nosečnicah, ki bi bile izpostavljene esomeprazolu, so omejeni. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Študije na živalih z uporabo racematne zmesi niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Pri predpisovanju esomeprazola nosečnicam je potrebna previdnost.

Dojenje

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

Plodnost

Podatki o vplivu na plodnost niso na voljo.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Ni verjetno, da bi esomeprazol vplival na sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

4.8 Neželeni učinki

V programu kliničnih preskušanj esomeprazola, danega peroralno ali intravensko, in v obdobju trženja peroralne uporabe esomeprazola so poročali ali sumili na naslednje neželene učinke. 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).

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Redki: levkopenija, trombocitopenija

Zelo redki: agranulocitoza, pancitopenija

Bolezni imunskega sistema

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

Presnovne in prehranske motnje

Občasni: periferni edem

Redki: hiponatremija

Neznana pogostnost: hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); huda hipomagneziemija lahko korelira s hipokalcemijo. Hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija.

Psihiatrične motnje

Občasni: nespečnost

Redki: agitacija, zmedenost, depresija

Zelo redki: agresivnost, halucinacije

Bolezni živčevja

Pogosti: glavobol

Občasni: omotica, parestezija, somnolenca

Redki: motnje okušanja

Očesne bolezni

Občasni: zamegljen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta

Občasni: vertigo

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora

Redki: bronhospazem

Bolezni prebavil

Pogosti: bolečina v trebuhu, zaprtje, driska, napenjanje, navzea/bruhanje

Občasni: suha usta

Redki: stomatitis, gastrointestinalna kandidiaza

Neznana pogostnost: mikroskopski kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Občasni: povečane vrednosti jetrnih encimov

Redki: hepatitis z zlatenico ali brez nje

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

Bolezni kože in podkožja

Pogosti: reakcije na mestu uporabe*

Občasni: dermatitis, pruritus, izpuščaj, urtikarija

Redki: alopecija, občutljivost na svetlobo

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

Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti

Občasni: zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)

Redki: artralgija, mialgija

Zelo redki: mišična slabost

Bolezni sečil

Zelo redki: intersticijski nefritis

Motnje reprodukcije in bolezni dojk

Zelo redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije

Redki: splošno slabo počutje, povečano znojenje

*Reakcija na mestu uporabe se je pojavila pri bolnikih, vključenih v raziskavo, v kateri so 3 dni (72 ur) prejeli visoke odmerke zdravila. Glejte poglavje 5.3.

V posameznih primerih so pri hudo bolnih bolnikih, ki so prejeli omeprazol (racemat) v obliki intravenske injekcije, posebno pri velikih odmerkih poročali o ireverzibilnih okvarah vida, vzročna povezanost pa ni bila ugotovljena.

Pediatrična populacija

Za oceno farmakokinetike ponavljajočih se intravenskih odmerkov esomeprazola je bila v trajanju 4 dni in odmerjanju enkrat na dan pri pediatričnih bolnikih, starih od 0 do 18 let, opravljena randomizirana, odprta, multinacionalna študija (glejte poglavje 5.2). V oceno varnosti je bilo skupno vključeno 57 bolnikov (od tega 8 otrok starih od 1 do 5 let). Rezultati o varnosti se skladajo z znanim varnostnim profilom esomeprazola, novih varnostnih signalov niso ugotovili.

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 z namernim prevelikim odmerjanjem zdravila so zelo omejene. Simptomi, opisani v povezavi s peroralnim odmerkom 280 mg, so bili gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni peroralni odmerki po 80 mg esomeprazola in intravenski odmerki po 308 mg esomeprazola v obdobju 24 ur so bili brez simptomov. Specifični antidot ni znan. Esomeprazol se v veliki meri veže na plazemske beljakovine, zato ga z dializo ne moremo enostavno odstraniti. Kot pri vseh primerih prevelikega odmerjanja je zdravljenje simptomatsko z uporabo splošnih podpornih ukrepov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za bolezni prebavil in presnove, zdravila za kislinsko pogojene bolezni, zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB), zaviralci protonске črpalke

ATC oznaka: A02B C05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola in zmanjšuje izločanje želodčne kisline preko specifičnega tarčnega mehanizma delovanja. Esomeprazol je specifični zaviralec protonske črpalke v parietalnih želodčnih celicah. Tako R-izomer kot tudi S-izomer omeprazola imata podobno farmakodinamično delovanje.

Mesto in mehanizem delovanja

Esomeprazol je šibka baza, ki se koncentrira in pretvarja v aktivno obliko v močno kislem okolju sekretornih kanalčkov parietalnih celic, kjer zavira encim $H^+K^+-ATPaza$ (protonsko črpalko) ter zavira bazalno in tudi stimulirano izločanje kisline.

Vpliv na izločanje želodčne kisline

Po 5 dneh peroralnega odmerjanja 20 mg esomeprazola je pri bolnikih s simptomatsko gastroezofagealno refluksno boleznijo (GERB) srednji čas vzdrževanja pH v želodcu nad 4 znašal 13 ur, pri odmerkih 40 mg esomeprazola pa 17 ur. Učinek je podoben ne glede na to ali je esomeprazol dan peroralno ali intravensko.

Z uporabo AUC kot nadomestnega parametra plazemske koncentracije so po peroralni uporabi esomeprazola pokazali povezavo med zaviranjem izločanja želodčne kisline in izpostavljenostjo zdravlilu.

Med intravensko uporabo bolusne infuzije 80 mg esomeprazola v 30 minutah, ki ji je sledila neprekinjena intravenska infuzija 8 mg/uro v trajanju 23,5 ur, je bil pri zdravih posameznikih želodčni pH nad 4 v povprečju 21 ur, nad 6 pa v povprečju 11 – 13 ur v obdobju 24 ur.

Terapevtski učinki zaviranja izločanja želodčne kisline

Po 4 tednih peroralnega zdravljenja s 40 mg esomeprazola se refluksni ezofagitis pozdravi pri približno 78 % bolnikov, po 8 tednih pa pri 93 % bolnikov.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji so sodelovali bolniki z endoskopsko potrjeno krvavitvijo iz peptičnega ulkusa (9% bolnikov je bilo razvrščenih po Forrestu v skupino 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 injiciranje/infundiranje (n=375) ali placebo (n=389). Po opravljeni endoskopski hemostazi so bolniki prejeli intravensko infuzijo 80 mg esomeprazola v obdobju 30 min, ki ji je sledila neprekinjena 72-urna infuzija esomeprazola 8 mg/uro ali placebo. Po začetnem 72-urnem obdobju 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 bili zdravljeni z esomeprazolom, v primerjavi z 10,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V 30 dneh po zdravljenju je prišlo do ponovne krvavitve pri 7,7 % bolnikov, ki so prejeli esomeprazol v primerjavi s 13,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Drugi učinki, povezani z zaviranjem izločanja želodčne kisline

Med zdravljenjem z zdravili, ki zavirajo izločanje želodčne kisline, se kot odgovor na zmanjšano izločanje želodčne kisline poveča koncentracija gastrina v serumu. Zaradi zmanjšane kislosti v želodcu se zvišajo tudi vrednosti kromogranina A (CgA - »Chromogranin A«).

Pri dolgotrajnem zdravljenju s peroralnimi oblikami esomeprazola so opazili povečano število celic ECL (celic, podobnih enterokromafinim celicam), kar je lahko povezano s povečano serumsko koncentracijo gastrina.

Pri dolgotrajnem peroralnem zdravljenju z zdravili, ki zavirajo izločanje kisline, so opazili nekoliko povečano pogostnost pojavljanja žleznihih cist. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline in so benigne in verjetno 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 nekoliko poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih okužb, npr. z bakterijami rodov *Salmonella* in *Campylobacter*, pri bolnikih v bolnišnični oskrbi pa morda tudi z bakterijo *Clostridium difficile*.

Pediatrična populacija

V s placebom nadzorovani klinični raziskavi (98 bolnikov, starih od 1 do 11 mesecev), so ocenili učinkovitost in varnost pri bolnikih z znaki in simptomi GERB. Bolniki so dva tedna (odprta faza) peroralno dobivali esomeprazol v odmerku 1 mg/kg enkrat na dan, 80 bolnikov pa je bilo vključenih še dodatne 4 tedne (dvojno slepa faza z odtegnitvijo zdravljenja). Med esomeprazolom in placebom ni bilo značilne razlike glede primarnega opazovanega dogodka - časa do prenehanja zaradi poslabšanja simptomov.

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

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

Varnostni profil se je izkazal za podobnega kot pri odraslih.

V študiji pri pediatričnih bolnikih z GERB (<1 do 17 let), ki so bili na dolgotrajnem zdravljenju z zaviralci protonске črpalke, se je pri 61 % bolnikov pojavila klinično nepomembna hiperplazija ECL celic, pri čemer ni prišlo do razvoja atrofičnega gastritisa ali karcinoidnih tumorjev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

V stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih prostovoljcih navidezni volumen porazdelitve znaša približno 0,22 l/kg telesne mase. Esomeprazol se v 97 % veže na plazemske beljakovine.

Presnova in izločanje

Esomeprazol se v celoti presnavlja preko citokromskega sistema P450 (CYP). Glavni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfne encima CYP2C19, ki je odgovoren za tvorbo hidroksi- in demetiliranih presnovkov esomeprazola. Ostali del presnove je odvisen od druge specifične izoforme, encima CYP3A4, ki je odgovorna za tvorbo esomeprazol sulfona, ki je glavni presnovek v plazmi.

Spodnji parametri v največji meri kažejo farmakokinetiko pri posameznikih s funkcionalnim encimom CYP2C19, ki v veliki meri presnavlja zdravilo.

Po enkratnem odmerku je celokupni plazemski očistek približno 17 l/h, po večkratnih odmerkih pa približno 9 l/h. Plazemski razpolovni čas izločanja pri ponavljajočem se odmerjanju enkrat na dan je približno 1,3 ure. Skupna izpostavljenost (AUC) se pri ponavljajočih se odmerkih esomeprazola povečuje in je odvisna od odmerka ter ima za posledico nelinearen odnos med odmerkom in AUC. Odvisnost od časa in odmerka je povezana z zmanjšano presnovo pri prvem prehodu in zmanjšanim sistemskim očistkom, ki sta verjetno posledica zaviranja encima CYP2C19, ki ga povzročata esomeprazol in/ali njegov sulfonski presnovek.

Pri odmerjanju enkrat na dan se v času med dvema odmerkoma esomeprazol popolnoma izloči iz plazme in ne kaže nagnjenosti k akumuliranju.

Po ponavljajočih se odmerkih po 40 mg, danih v obliki intravenske injekcije, je bila srednja vrednost največje plazemske koncentracije približno 13,6 mikromol/l, po primerljivih peroralnih odmerkih pa približno 4,6 mikromol/l. Pri parametru skupna izpostavljenost zdravilu so po intravenski aplikaciji v primerjavi s peroralnim načinom opazili povečanje v manjši meri (približno 30 %). Skupna izpostavljenost po 30 minutni infuziji (40 mg, 80 mg ali 120 mg), ki ji sledi kontinuirana infuzija (4 mg/h ali 8 mg/h) v 23,5 urah, je linearno povezana z odmerkom.

Glavni presnovki esomeprazola nimajo učinka na izločanje želodčne kisline. Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči v obliki presnovkov z urinom, ostali del pa z blatom. Z urinom se izloči manj kot 1 % nespremenjene učinkovine.

Posebne skupine bolnikov

Približno $2,9 \pm 1,5$ % ljudi nima funkcionalnega encima CYP2C19; imenujemo jih slabi metabolizatorji. Pri omenjenih posameznikih je za presnovo esomeprazola verjetno odgovoren predvsem encim CYP3A4. Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih po 40 mg esomeprazola je bila srednja vrednost skupne izpostavljenosti zdravilu približno 100 % večja pri ljudeh, ki slabo presnavljajo zdravilo, kot pri preiskovancih s funkcionalnim encimom CYP2C19 (ljudeh z normalno presnovo zdravila). Srednja vrednost največjih plazemskih koncentracij se je povečala za približno 60 %. Podobne razlike so opazili tudi pri intravenski aplikaciji esomeprazola. Omenjeni izsledki nimajo večjega pomena pri odmerjanju esomeprazola.

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

Po enkratnem peroralnem odmerku 40 mg esomeprazola je bila srednja vrednost skupne izpostavljenosti zdravilu približno 30 % večja pri ženskah kot pri moških. Po ponavljajočih se enkrat dnevnih odmerkih niso opazili razlik med spoloma. Podobne razlike so opazili tudi pri intravenski aplikaciji esomeprazola. Omenjene ugotovitve nimajo večjega pomena za odmerjanje esomeprazola.

Presnova esomeprazola je lahko pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro zmanjšana. Hitrost presnove je pri bolnikih s hudo jetrno okvaro zmanjšana, kar ima za posledico podvojitev skupne izpostavljenosti esomeprazolu. Pri bolnikih z GERB, ki imajo hudo okvaro, največji odmerek 20 mg ne sme biti presežen. Pri bolnikih s krvavečimi razjedami in hudo jetrno okvaro po začetnem bolusnem odmerku 80 mg zadošča neprekinjena intravenska infuzija v največjem odmerku 4 mg/uro v trehanju 71,5 ur. Pri enkrat dnevnem odmerjanju se esomeprazol ali njegovi glavni presnovki ne kopičijo.

Pri bolnikih z zmanjšano ledvično funkcijo študije niso bile izvedene. Ker se preko ledvic izloča večina presnovkov esomeprazola, ne pa tudi nespremenjena učinkovina, pri teh bolnikih ni pričakovati spremembe presnove esomeprazola.

Pediatrična populacija

V randomizirani, odprti, multinacionalni študiji ponavljajočih se odmerkov so esomeprazol v obliki 3-minutne injekcije dajali enkrat na dan v obdobju 4 dni. Raziskava je vključevala skupno 59 pediatričnih bolnikov starih od 0 do 18 let, od katerih je 50 bolnikov (7 otrok v starostni skupini od 1 do 5 let) sodelovalo v raziskavi do zaključka in so njihove rezultate ovrednotili v raziskavi ocene farmakokinetike esomeprazola.

Spodnja tabela opisuje sistemsko izpostavljenost esomeprazolu po 3 minutnem intravenskem injiciranju pri pediatričnih bolnikih in zdravih odraslih. Vrednosti v tabeli so izražene kot geometrično povprečje (razpon). Odrasli so 20 mg odmerek prejeli kot 30-minutno infuzijo. $C_{ss,max}$ je bila izmerjena 5 minut po prejemu odmerku pri vseh pediatričnih skupinah, 7 minut po odmerku pri odraslih, ki so prejeli 40 mg odmerek, in po končanem infundiranju pri odraslih na 20 mg odmerku.

Starostna skupina	Odmerek	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss,max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 mesec*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 mesecev*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1 - 5 let	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6 - 11 let	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12 - 17 let	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)

Odrasli	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Bolnik v starostni skupini od 0 do 1 mesec je bil opredeljen kot bolnik s korigirano starostjo ≥ 32 polnih tednov in < 44 polnih tednov, pri čemer je bila korigirana starost seštevek gestacijske starosti in starosti po rojstvu v polnih tednih. Bolnik v starostni skupini od 1 do 11 mesecev je imel korigirano starost ≥ 44 polnih tednov.

** Dva bolnika sta bila izključena, prvi je verjetno slabo presnavljal preko encima CYP2C19, drugi pa je bil sočasno zdravljen z inhibitorjem encima CYP3A4.

Napoved na podlagi modela navaja, da se $C_{ss,max}$ povprečno zmanjša po intravenoznem dajanju esomeprazola v obliki 10-minutne infuzije za 37 % do 49 %, 20-minutne infuzije za 54 % do 66 % in 30-minutne infuzije za 61 % do 72 %, v vseh starostnih skupinah, v primerjavi z dajanjem odmerka v obliki 3-minutne injekcije.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij toksičnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja pri enkratnih in večkratnih odmerkih ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Pri študijah kancerogenosti pri podganah, ki so peroralno prejemale racemno zmes, je prišlo do hiperplazije celic, ki so podobne enterokromafinim celicam, in do pojava karcinoidov. Ti učinki na želodec so posledica vztrajne, izrazite hipergastrinemije zaradi zmanjšane tvorbe želodčne kisline, in jih opazimo po dolgotrajnem zdravljenju podgan, ki prejemajo zaviralce izločanja želodčne kisline. V nekliničnem programu preučevanja intravenozne oblike esomeprazola se ni pojavila iritacija žilja, prisotna je bila le blaga vnetna reakcija na mestu aplikacije po subkutanem (paravenoznem) injiciranju zdravila (glejte poglavje 4.8).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

2 leti

Rok uporabnosti po rekonstituciji

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo je bila dokazana za 12 ur pri temperaturi 30°C. Z mikrobiološkega stališča moramo zdravilo uporabiti takoj. Če zdravilo ni uporabljeno takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25°C. Shranjujte v originalni ovojnjini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja zdravila po rekonstituciji glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

5 ml viala iz tubularnega prozornega stekla tipa I. Zamašek iz sive bromobutilne gume. Zaporka iz aluminijskega in plastični dvižni (»flipp-off«) pečat.

Velikosti pakiranja: 1 viala, 1 x 5 vial, 1 x 10 vial, 1 x 25 vial.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati zaradi prisotnosti delcev in spremembe barve. Uporabiti smete le bistro raztopino. Samo za enkratno uporabo.
Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Injekcije 40 mg

Raztopino za injiciranje (8 mg/ml) pripravite tako, da v 40 mg vialo esomeprazola dodate 5 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml za intravensko uporabo.

Rekonstituirana raztopina za injiciranje je bistra, brezbarvna do zelo rahlo rumena.

Infuzija 40 mg

Raztopino za infundiranje pripravite z raztapljanjem vsebine ene vial esomeprazola 40 mg v do 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml za intravensko uporabo.

Infuzija 80 mg

Raztopino za infundiranje pripravite z raztapljanjem vsebine dveh vial esomeprazola 40 mg v do 100 ml raztopine natrijevega klorida 9 mg/ml za intravensko uporabo.

Rekonstituirana raztopina za infundiranje je bistra, brezbarvna do zelo rahlo rumena.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Hospira UK Limited
Queensway, Royal Leamington Spa
Warwickshire
CV31 3RW
Velika Britanija

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

H/15/02006/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 10.08.2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

03.07.2014