

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

1. IME ZDRAVILA

Emozul 20 mg trde gastrorezistentne kapsule

Emozul 40 mg trde gastrorezistentne kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

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

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

Pomožna snov z znanim učinkom:

	20 mg trde gastrorezistentne kapsule	40 mg trde gastrorezistentne kapsule
saharoza	28,46–32,56 mg	56,93–65,11 mg

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

trda gastrorezistentna kapsula

20 mg: telo in pokrovček sta rahlo roza barve, vsebina kapsule so bele do skoraj bele pelete. Velikost kapsule: št. 3.

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

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Kapsule Emozul so indicirane pri odraslih 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 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 (NSAID)

- 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.

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 1 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Kapsule Emozul so indicirane pri mladostnikih od 12 let dalje 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 duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zdravljenje bolezni 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 bolezni 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. Odmerek 20 mg enkrat na dan se lahko jemlje tudi po potrebi. Bolnikom s tveganjem za nastanek želodčnega in duodenalnega ulkusa zaradi zdravljenja z NSAID, se jemanje zdravila po potrebi za nadaljnji nadzor simptomov ne priporoča.

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

- celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*.
20 mg zdravila Emozul, 1 g amoksicilina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan v obdobju 7 dni.

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

- 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

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 2 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

protivnetnimi zdravili pri bolnikih s tveganjem:
20 mg enkrat na dan.

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

40 mg enkrat na dan 4 tedne za preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja.

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Priporočen začetni odmerek je 40 mg zdravila Emozul 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 in dati dvakrat dnevno.

Posebne skupine bolnikov

Okvara ledvic

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

Okvara jeter

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

Starejši

Pri starejših osebah prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Mladostniki od 12 let dalje

Zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (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 gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB)
20 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če po štirih tednih ne uspete odpraviti simptomov, bodo pri bolniku potrebne dodatne preiskave. Ko simptomi prenehajo, jih lahko bolnik kasneje uspešno nadzoruje z odmerkom 20 mg enkrat na dan.

Zdravljenje duodenalnega ulkusa 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 infekcij.

Zdravljenje mora nadzorovati specialist.

Priporočeno odmerjanje:

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 3 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Telesna masa	Odmerjanje
30 - 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Emozul 20 mg, amoksisilin 750 mg in klaritromicin 7.5 mg/kg telesne mase, vse dvakrat na dan, en teden.
> 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Emozul 20 mg, amoksisilin 1 g in klaritromicin 500 mg, vse dvakrat na dan, en teden.

Otroci stari do 12 let

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

Način uporabe

Kapsule mora bolnik pogoltniti cele z malo vode in jih ne sme žvečiti ali zdrobiti.

Bolniki, ki imajo težave pri požiranju, lahko kapsulo odprejo in vsebino kapsule vmešajo v pol kozarca negazirane vode. Pri tem ne smejo piti nobene druge tekočine, saj bi ta lahko raztopila gastrozistentno oblogo. Vodo s peletami naj spijejo takoj ali v do 30. minutah. Kozarec naj izperejo s pol kozarca vode in tudi to popijejo. Pelet ne smejo žvečiti ali zdrobiti.

Bolnikom, ki ne morejo požirati, se lahko vsebino odprte kapsule vmeša v negazirano vodo in se jim jo da po gastrični sondi. Da bi se izognili zamašitvi sond, se priporoča uporaba gastričnih sond z minimalno velikostjo 16 Charrière (≥ 16 CH) (glejte poglavje 6.6).

Sušilna kapsula v vsebniku ni za uživanje!

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavirja 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 morate najprej izključiti možnost malignega obolenja, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z zdravilom Emozul ublažilo simptome in zakasnilo postavitev diagnoze.

Dolgotrajno zdravljenje

Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju (še posebno tistih, ki se zdravijo več kot 1 leto), so potrebne redne kontrole.

Zdravljenje po potrebi

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

Odprava okužbe s *Helicobacter pylori*

Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo okužbe s *Helicobacter pylori* je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh komponent kombinirane trojne terapije z drugimi učinkovinami. Klaritromicin je močan zaviralec encima CYP3A4, zato je treba pri trojni terapiji

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

upoštevati kontraindikacije zanj in njegovo medsebojno delovanje pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki se presnavljajo prek encima CYP3A4, kakor je npr. cisaprid.

Gastrointestinalne okužbe

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

Absorpcija vitamina B12

Kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi esomeprazol zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamin), zaradi hipo- ali aklorhidrije. To je potrebno upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšanimi zalogami ali dejavniki tveganja za zmanjšano absorpcijo vitamina B12.

Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zaviralci 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, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatna aritmija, vendar se lahko začnejo neopazno in jih zato spregledamo. Pri večini bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala, po nadomeščanju magnezija in ob prekinitvi zdravljenja z zaviralci protonске črpalke. Pri bolnikih za katere je verjetno, da bodo potrebovali dolgotrajno zdravljenje ali pri bolnikih, ki prejema zaviralce protonске črpalke skupaj z digoksinom ali z zdravili, ki povzročajo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je potrebno razmisliti o spremljanju ravni magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonске črpalke in občasno med zdravljenjem.

Tveganje za zlome

Zaviralci protonске črpalke, še posebej če se uporabljajo v visokih odmerkih in v daljšem časovnem obdobju (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice predvsem pri starejših bolnikih ali v prisotnosti drugih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonске črpalke povečajo splošno tveganje za zlom za kar 10 – 40 %. Deloma je to povečanje lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami ter morajo uživati dovolj vitamina D in kalcija.

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavirja ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če se sočasni uporabi atazanavirja in zaviralca protonске črpalke ni mogoče izogniti, sta priporočljiva natančen klinični nadzor ter povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg s 100 mg ritonavirja, pri čemer naj ne bi presegli odmerka esomeprazola 20 mg.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19. Na začetku ali koncu zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Poročali so o medsebojnem delovanju klopido grela in esomeprazola (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja je negotov. Zaradi previdnosti se sočasna uporaba esomeprazola in klopido grela odsvetuje.

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).

Hudi kožni neželeni učinki

O hudih kožnih neželenih učinkih, kot so multiformni eritem (ME), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) ter reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

(DRESS – drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms), ki so lahko življenjsko nevarni ali smrtni, so v povezavi z zdravljenjem z esomeprazolom poročali zelo redko.

Bolnike je treba obvestiti o znakih in simptomih hude kožne reakcije ME/SJS/TEN/DRESS ter jim naročiti, naj v primeru kakršnih koli značilnih znakov ali simptomov takoj poiščejo zdravniško pomoč. Zdravljenje z esomeprazolom je treba v primeru znakov in simptomov hudih kožnih reakcij takoj prekiniti ter po potrebi zagotoviti dodatno zdravstveno oskrbo/skrbno spremljanje bolnika. Pri bolnikih z ME/SJS/TEN/DRESS se zdravljenje ne sme ponovno uvesti.

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 zdravilom Emozul (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.

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

Posebne informacije o nekaterih sestavinah zdravila

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

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na kapsulo, kar v bistvu pomeni "brez natrija".

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Zaviralci proteaz

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. Drugi možni interakcijski mehanizmi potekajo preko inhibicije CYP 2C19.

Za atazanavir in nelfinavir pri sočasni uporabi z omeprazolom poročajo o njuni zmanjšani koncentraciji v serumu, zato sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja pri zdravih prostovoljcih je povzročilo 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 približno za 30 % zmanjšalo izpostavljenost atazanavirju v primerjavi z izpostavljenostjo atazanavirju pri kombinaciji 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja enkrat na dan brez omeprazola 20 mg enkrat na dan. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) je zmanjšalo AUC, C_{max} in C_{min} nelfinavirja za 36–39 % in povprečno AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega metabolita 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 s ritonavirjem), poročajo o zvišanih koncentracijah v serumu (za 80–100 %)

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 6 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Metotreksat

Pri sočasni uporabi metotreksata z zaviralci protonske črpalke so pri nekaterih bolnikih poročali o povečani koncentraciji metotreksata. Pri dajanju velikih odmerkov metotreksata bo morda treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z esomeprazolom.

Takrolimus

Poročali so, da sočasna uporaba esomeprazola zviša koncentracijo takrolimusa v serumu. Intenzivneje je treba spremljati koncentracijo takrolimusa in delovanje ledvic (očistek kreatinina), odmerke takrolimusa pa prilagoditi, če je treba.

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH

Zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline, med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonske črpalke, lahko zmanjša ali poveča absorpcijo drugih zdravil, če pH vrednost želodčne vsebine vpliva na njihovo absorpcijo. Kot pri uporabi drugih zdravil, ki zmanjšujejo kislost v želodcu, se lahko tudi med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil, kot so ketokonazol, itraconazol in erlotinib, absorpcija digoksina pa se lahko poveča. Med sočasnim zdravljenjem z omeprazolom (20 mg dnevno) in digoksinom se pri zdravih osebah biološka uporabnost digoksina poveča za 10 % (pri dveh osebah od desetih za do 30 %). O toksičnih učinkih digoksina so poročali redko. Vendar je pri dajanju velikih odmerkov esomeprazola starejšim bolnikom potrebna previdnost. V tem primeru je potrebno intenzivnejše terapevtsko spremljanje koncentracije digoksina.

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je poglavitni encim za presnovo esomeprazola. Zato so pri kombiniranju esomeprazola z učinkovinami, ki jih tudi presnavlja CYP2C19, npr. diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom ipd., lahko plazemske koncentracije teh učinkovin povečane in bo morda potrebno zmanjšanje njihovega odmerka. To je treba še posebej upoštevati pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi.

Diazepam

Sočasno jemanje 30 mg esomeprazola je povzročilo 45 % zmanjšanje očistka substrata za CYP2C19, diazepama.

Fenitoin

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

Vorikonazol

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

Cilostazol

Tako omeprazol kot esomeprazol sta zaviralca CYP2C19. V navzkrižni študiji je omeprazol v odmerkih po 40 mg pri zdravih osebah povečal C_{max} in AUC cilostazola za 18 % oz. 26 %, C_{max} in AUC enega njegovih aktivnih presnovkov pa za 29 % oz. 69 %.

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 7 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Cisaprid

Pri zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje 40 mg esomeprazola povzročilo 32 % povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) in 31 % podaljšanje razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) cisaprida brez bistvenega povečanja največje plazemske koncentracije cisaprida. Nekoliko podaljšani interval Q-Tc, ki so ga opažali pri jemanju samega cisaprida, pa ni bil dodatno podaljšani pri sočasnem jemanju esomeprazola in cisaprida (glejte tudi poglavje 4.4).

Varfarin

Klinična preskušanja na bolnikih, ki so poleg varfarina prejeli še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi v ustreznem območju. Vendar pa so iz izkušenj v obdobju trženja pri sočasni uporabi poročali o posameznih primerih povečanega INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa), ki je bilo klinično pomembno. Zato je ob začetku in koncu sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom oziroma drugimi kumarinskimi derivati priporočljivo spremljanje bolnika.

Klopidogrel

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

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

Na podlagi opazovanj in kliničnih študij poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic PK/PD interakcije esomeprazola z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov. Zaradi previdnosti se je sočasni uporabi klopidogrela treba izogibati.

Preiskovana zdravila brez klinično pomembnih medsebojnih delovanj

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, med kratkotrajnimi študijami niso pokazale klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

Zdravila, ki zavirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4

Esomeprazol presnavljata encima CYP2C19 in CYP3A4. Sočasno jemanje esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan) je povzročilo podvojitev izpostavljenosti (AUC) esomeprazolu. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev CYP2C19 in CYP3A4 lahko več kot podvoji izpostavljenosti esomeprazolu. Vorikonazol, inhibitor CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC_τ esomeprazola za 280 %. V nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka ni potrebna. O prilagoditvi odmerka je potrebno razmisliti v primeru hude jetrne okvare in v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4

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

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni dovolj kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu Emozul. Podatki o večjem številu nosečnic, ki so bile v epidemioloških študijah izpostavljene racematni zmesi omeprazola, niso pokazali učinkov na razvoj malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Študije na živalih z uporabo racematne mešanice niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Kljub temu morate biti pri predpisovanju esomeprazola nosečim ženskam previdni.

Manjše število podatkov o uporabi esomeprazola pri nosečnicah (med 300 in 1000 izpostavljenih nosečnosti) ne kaže na njegovo malformacijsko ali fetoneonatalno toksičnost.

Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Dojenje

Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. O učinkih esomeprazola pri novorojenčkih in dojenčkih ni dovolj informacij. Esomeprazole se med dojenjem ne sme uporabljati.

Plodnost

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

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Esomeprazol ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Poročali so o neželenih učinkih kot sta omotica (občasno) in zamegljen vid (redko) (glejte poglavje 4.8). Če se to pojavi, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Med neželenimi učinki, ki so bili v kliničnih preskušanjih (in tudi v obdobju trženja) opisani najpogostejše, so glavobol, bolečine v trebuhu, driska in navzea. Poleg tega je varnostni profil podoben za različne farmacevtske oblike, indikacije zdravljenja, starostne skupine in skupine bolnikov. Z odmerkom povezanih neželenih učinkov niso ugotovili.

Tabelarni pregled neželenih učinkov

V kliničnih preskušanjih in med uporabo esomeprazola v obdobju trženja so ugotovili (ali sumili na) naslednje neželene učinke zdravila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka.

Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti:

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 9 of 17
-----------------	------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

- zelo pogosti ($\geq 1/10$),
- pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$),
- redki ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$),
- zelo redki ($< 1/10\ 000$),
- neznana pogostnost (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, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	periferni edemi
	Redki	hiponatriemija
	Neznana pogostnost	hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); huda hipomagneziemija lahko korelira s hipokalcemijo; hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
	Redki	agitiranost, zmedenost, depresija
	Zelo redki	agresivnost, halucinacije
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol
	Občasni	omotica, parestezija, somnolenca
	Redki	motnje okusa
Očesne bolezni	Redki	zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	vrtočlavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	bronhospazem
Bolezni prebavil	Pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, flatulenca, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)
	Občasni	suha usta
	Redki	stomatitis, kandidoza prebavil
	Neznana pogostnost	mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	zvišanje jetrnih encimov
	Redki	hepatitis z zlatenico ali brez nje
	Zelo redki	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih z boleznijo jeter v anamnezi
Bolezni kože in podkožja	Občasni	dermatitis, pruritus, osip, urtikarija
	Redki	alopecija, fotosenzibilnost
	Zelo redki	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na zdravilo z eozinofilijo in

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

		sistemskimi simptomi (DRESS)
	Neznana pogostnost	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
	Redki	artralgija, mialgija
	Zelo redki	mišična šibkost
Bolezni sečil	Zelo redki	intersticijski nefritis; pri nekaterih bolnikih so sočasno poročali tudi o odpovedi ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Redki	splošno slabo počutje, močnejše znojenje

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

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

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

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: 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

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 11 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

sekretornih kanalčkov parietalnih želodčnih celic, kjer zavira encim H^+K^+-ATP -azo – protonsko črpalko in zavira tako bazalno kot stimulirano izločanje želodčne kisline.

Farmakodinamični učinki

Učinek esomeprazola po peroralnem odmerku 20 ali 40 mg nastopi v eni uri. Po večkratnih 20 mg odmerkih esomeprazola enkrat na dan v petih dneh se srednja največja vrednost izločene želodčne kisline po stimulaciji s pentagastrinom zmanjša za 90 %, če jo merimo peti dan 6 do 7 ur po odmerjanju zdravila.

Pri simptomatskih bolnikih z GERB je bil po petih dneh peroralnega odmerjanja 20 mg in 40 mg esomeprazola želodčni pH večji od 4 za 13 ur (srednja vrednost), po petih dneh peroralnega odmerjanja 40 mg esomeprazola pa za 17 ur (srednja vrednost) v 24-urnem razponu. Po odmerku 20 mg esomeprazola je bil želodčni pH nad 4 pri 76 % bolnikov najmanj 8 ur, pri 54 % bolnikov najmanj 12 ur in pri 24 % bolnikov najmanj 16 ur. Ustrezni odstotki za 40 mg esomeprazola so bili 97 %, 92 % in 56 %.

Z uporabo AUC kot nadomestnega parametra za plazemsko koncentracijo so prikazali odvisnost zaviranja izločanja želodčne kisline od izpostavljenosti zdravilu.

Pri odmerku 40 mg esomeprazola se refluksni ezofagitis pozdravi pri približno 78 % bolnikov po štirih tednih zdravljenja in pri 93 % bolnikov po osmih tednih zdravljenja.

En teden zdravljenja z 20 mg esomeprazola dvakrat na dan in ustrezno antibiotično terapijo je uspešno odpravilo okužbo s *H. pylori* pri približno 90 % bolnikov.

Pri duodenalnih ulkusih brez zapletov po enotedenskem zdravljenju za odpravo okužbe s *H. pylori* ni več potrebe po kasnejši monoterapiji z antisekretornimi učinkovinami 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 karakteriziranih po Forrestu v Ia, 43% v Ib, 38% v IIa in 10 % v IIb). Bolnike so naključno razporedili v dve skupini, tako da so prejeli raztopino esomeprazola za infundiranje (n=375) ali placebo (n=389). Po opravljeni endoskopski hemostazi so bolniki prejeli intravensko infuzijo 80 mg esomeprazola v obdobju 30 min, kateri je sledila neprekinjena infuzija esomeprazola 8 mg/uro ali placebo 72 ur. Po začetnih 72 urah zdravljenja so za zaviranje izločanja želodčne kisline vsi bolniki v odprtem delu raziskave prejeli esomeprazol 40 mg peroralno 27 dni. V 3 dneh se je krvavitev ponovila pri 5,9 % bolnikov, ki so prejeli raztopino esomeprazol, v primerjavi z 10,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. V 30 dneh po zdravljenju je prišlo do ponovne krvavitve pri 7,7 % bolnikov, ki so prejeli esomeprazol v primerjavi s 13,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane izločanja kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

Pri odraslih in otrocih so med dolgotrajnim zdravljenjem z esomeprazolom opazili povečano število celic ECL (celic, podobnih enterokromafinim celicam), ki bi lahko bilo povezano z zvišano serumsko koncentracijo gastrina. Te ugotovitve nimajo kliničnega pomena.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

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

Zmanjšanje vsebnosti želodčne kisline zaradi različnih razlogov, vključno z uporabo zaviralcev protonске črpalke, poveča število želodčnih bakterij, ki so normalno prisotne v gastrointestinalnem traktu. Zdravljenje z zaviralci protonске črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih infekcij, npr. s *Salmonello* in *Campylobacter*, pri hospitaliziranih bolnikih pa morda tudi s *Clostridium difficile*.

Klinična učinkovitost

V dveh študijah z ranitidinom kot aktivno primerjavo je esomeprazol imel boljši učinek na zdravljenje želodčnega ulkusa pri bolnikih, ki uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s tistimi, ki so selektivna za COX-2.

V dveh študijah s placebom kot primerjavo je esomeprazol imel boljši učinek na preprečevanje želodčnega in duodenalnega ulkusa pri bolnikih, ki uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila (starost > 60 let in/ali ulkus v anamnezi), vključno s tistimi, ki so selektivna za COX-2.

Pediatrična populacija

V študiji pri pediatričnih bolnikih z GERB (starih < 1 do 17 let), ki so se dolgotrajno zdravili z zaviralci protonске črpalke, se je pri 61 % otrok pojavila blažja oblike hiperplazije želodčnih celic ECL brez znanega kliničnega pomena ter brez pojava atrofičnega gastritisa ali karcinoidnih tumorjev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Esomeprazol ni stabilen v kislem okolju in se jemlje peroralno v obliki gastrorezistentnih zrnč. Stopnja njegove pretvorbe v R-izomer *in vivo* je zanemarljiva. Absorpcija esomeprazola je hitra, največjo plazemsko koncentracijo doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju odmerka. Njegova absolutna biološka razpoložljivost po enem 40 mg odmerku je 64 % in se poveča na 89 % po večkratnih odmerkih enkrat na dan, ustrezni vrednosti za 20 mg esomeprazola pa sta 50 % in 68 %. Hrana zakasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to nima bistvenega učinka na njegovo delovanje na kislost želodčne vsebine.

Porazdelitev

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

Biotransformacija

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

Izločanje

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

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

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 13 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

enkrat na dan ne kaže težnje po kopičenju v telesu.

Glavni presnovki esomeprazola nimajo nobenega vpliva na izločanje želodčne kisline. Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči s sečem v obliki presnovkov, preostali del pa se izloči z blatom. V seču najdemo manj kot 1 % osnovne učinkovine.

Linearnost/Nelinearnost

Farmakokinetiko esomeprazola so preučevali pri odmerkih do 40 mg dvakrat na dan. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) se poveča pri večkratnih odmerkih esomeprazola. To povečanje je odvisno od odmerka in je večje kot z odmerkom sorazmerno povečanje AUC po večkratnih odmerkih. Opisana odvisnost AUC od časa in odmerka je posledica zmanjšanja tako učinka prvega prehoda skozi jetra kot sistemskega očistka esomeprazola, ki ga verjetno povzroči zaviranje encima CYP2C19 z esomeprazolom in/ali njegovim sulfonskim presnovkom.

Posebne skupine bolnikov

Slabi metabolizatorji

Približno $2,9 \pm 1,5$ % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19; imenujemo jih slabi metabolizatorji. Pri teh posameznikih presnovo esomeprazola verjetno katalizira predvsem CYP2A4. Po večkratnih odmerkih 40 mg esomeprazola enkrat na dan je bila srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času približno 100 % večja pri preiskovancih, ki zdravilo slabo presnavljajo, kot pri tistih, ki imajo funkcionalen encim CYP2C19 in esomeprazol torej presnovijo v veliki meri. Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so se zvišale za približno 60 %. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Spol

Po enkratnem 40 mg odmerku esomeprazola je srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času za približno 30 % večja pri ženskah kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan ni vidnih razlik med spoloma. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Okvara jeter

Presnova esomeprazola je lahko zmanjšana pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja jeter. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter, kar povzroči podvojitev površine pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola po času. Zato pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter ne smete preseči največjega odmerka 20 mg esomeprazola. Pri odmerjanju enkrat na dan esomeprazol in njegovi poglavitni presnovki ne kažejo težnje po kopičenju v telesu.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic študije niso bile izvedene. Ker se presnovki esomeprazola izločajo prek ledvic, osnovna učinkovina pa ne, ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola spremenjena pri bolnikih z ledvično okvaro.

Starejši

Presnova esomeprazola ni bistveno spremenjena pri starostnikih (71 - 80 let).

Pediatrična populacija

Mladostniki 12 - 18 let:

Po večkratnih odmerkih 20 mg in 40 mg esomeprazola je bila skupna izpostavljenost (AUC) in čas potreben za doseg maksimalne plazemske koncentracije (t_{max}) obeh odmerkov esomeprazola pri mladostnikih, starih od 12 do 18 let, podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 14 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Predklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji: študije kancerogenosti na 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, ki nastopi kot posledica zmanjšane proizvodnje želodčne kisline in jih opažamo po dolgotrajnem dajanju zaviralcev izločanja želodčne kisline podganam.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Pelete v jedru kapsule:

sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)

povidon K30

natrijev lavrilsulfat

polivinilalkohol

titanov dioksid (E171)

makrogol 6000

makrogol 3000

smukec (E553b)

težki magnezijev subkarbonat

polisorbat 80 (E433)

30-odstotna disperzija kopolimera (1 : 1) metakrilne kisline in etilakrilata

Ovojnica kapsule:

želatina

titanov dioksid (E171)

rdeči železov oksid (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

Pretisni omoti/HDPE vsebnik: 2 leti.

HDPE vsebnik: Po prvem odprtju vsebnika je zdravilo uporabno še 6 mesecev.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Pretisni omot iz OPA/Al/PE + DES filma in Al folije

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Pretisni omot iz OPA/Al/PVC/Al folije

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 15 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

HDPE vsebnik

Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev.

Vsebnik shranjujte tesno zaprt za zagotovitev zaščite pred vlago.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omot iz hladno oblikovanega OPA/Al/PE + DES filma in Al folije: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50 x1, 56, 60, 90, 98 in 100 trdih gastrozistentnih kapsul, v škatli.

Pretisni omot iz OPA/Al/PVC/Al folije: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50 x1, 56, 60, 90, 98 in 100 trdih gastrozistentnih kapsul, v škatli.

Vsebnik (HDPE), zaporka (PP) s sušilnim sredstvom: 98 trdih gastrozistentnih kapsul in sušilna kapsula, v škatli. Sušilna kapsula v vsebniku ni za uživanje!

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

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

Uporaba s pomočjo gastrične sonde (priporoča se uporaba gastričnih sond z minimalno velikostjo 16 Charrière (≥ 16 CH)):

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

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

KRKA, tovarna zdravil, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenija

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

H/09/00543/001-054

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

PI_Text082041_3	- Updated:	Page 16 of 17
-----------------	------------	---------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	SI-Slovenia

Datum prve odobritve: 26. 10. 2009

Datum zadnjega podaljšanja: 23. 2. 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6. 6. 2025