

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

UPUTSTVO O LIJEKU

Emanera 20 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda
Emanera 40 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda
esomeprazol

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da koristite ovaj lijek.

Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.

Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom ljekaru ili farmaceutu.

Ovaj lijek propisan je Vama i ne smijete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.

Ukoliko neka nuspojava postane ozbiljna ili primijetite neku nuspojavu koja nije navedena u ovom uputstvu, molimo Vas da o tome obavijestite svog ljekara ili farmaceuta.

Uputstvo sadrži:

1. Šta je Emanera i za šta se koristi?
2. Prije nego počnete uzimati Emaneru
3. Kako uzimati Emaneru?
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Emaneru?
6. Dodatne informacije

1. Šta je Emanera i za šta se koristi?

Aktivna supstanca u kapsulama Emanera je esomeprazol, koji je inhibitor protonske pumpe. Inhibitori protonske pumpe smanjuju količinu kiseline koju stvara želudac.

Emanera kapsule se koriste u liječenju sljedećih stanja:

Odrasli :

- Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB). To je stanje u kojem se kiseli sadržaj želuca vraća u jednjak (cijev koja povezuje grlo sa želucem) uzrokujući bol, upalu i žgaravicu.
- Čirevi na želucu ili gornjem dijelu crijeva, koji su zaraženi bakterijom *Helicobacter pylori*. Ukoliko je kod vas uočeno takvo stanje, ljekar će Vam prepisati antibiotike koji će liječiti infekciju te omogućiti zacjeljivanje čira.
- Čirevi na želucu uzrokovani lijekovima iz skupine NSAR (nesteroidni antireumatici). Emanera se također može koristiti kako bi se spriječio nastanak želučanih čireva ukoliko uzimate lijekove iz skupine NSAR.
- Višak kiseline u želucu uzrokovan izraslinom u gušterači (Zollinger-Ellisonov sindrom).
- Produženo liječenje nakon sprječavanja ponovnog krvarenja čira s esomeprazolom za primjenu u venu.

Mladi u dobi od 12 i više godina:

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emanera 40 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka gastrorezistentna kapsula, tvrda sadrži 40 mg esomeprazola u obliku esomeprazol magnezij dihidrata.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom:

	40 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda
saharoza	56,928-65,111 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna kapsula, tvrda.

40 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda: tijelo i kapa kapsule su zagasito ružičaste boje. Sadržaj kapsule čine pelete bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Emanera kapsule indicirane su za:

Odrasli

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

- liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa,

Produženo liječenje nakon intravenski inducirane prevencije ponovnog krvarenja peptičkih ulkusa.

Liječenje Zollinger Ellisonovog sindroma.

Adolescenti u dobi od 12 i više godina

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

- liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa,

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emanera 20 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka gastrorezistentna kapsula, tvrda sadrži 20 mg esomeprazola u obliku esomeprazol magnezij dihidrata.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom:

	20 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda
saharoza	28,464-32,556 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna kapsula, tvrda.

20 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda: tijelo i kapa kapsule su blago ružičaste boje. Sadržaj kapsule čine pelete bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Emanera kapsule indicirane su za:

Odrasli

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

- liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa,
- dugotrajno liječenje bolesnika sa zaliječenim ezofagitisom kako bi se spriječio povrat bolesti,
- simptomatsko liječenje GERB.

Kombinirano liječenje s odgovarajućim antibakterijskim lijekovima za eradikaciju *Helicobacter pylori*

- liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *Helicobacterom pylori*,
- prevenciju recidiva peptičkog ulkusa kod bolesnika kojima je bolest povezana s *Helicobacter pylori*.

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emanera 20 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

SmPCPIL163867_1	04.03.2021 – Updated: 04.03.2021	Page 3 of 21
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Svaka gastorezistentna kapsula, tvrda sadrži 20 mg esomeprazola u obliku esomeprazol magnezij dihidrata.

Pomoćna supstanca s poznatim učinkom:

	20 mg gastorezistentna kapsula, tvrda
saharoza	28,464-32,556 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih supstanci vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastorezistentna kapsula, tvrda.

20 mg gastorezistentna kapsula, tvrda: tijelo i kapa kapsule su blago ružičaste boje. Sadržaj kapsule čine pelete bijele do gotovo bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Emanera kapsule indicirane su za:

Odrasli

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

- liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa,
- dugotrajno liječenje bolesnika sa zaliječenim ezofagitisom kako bi se spriječio povrat bolesti,
- simptomatsko liječenje GERB.

Kombinirano liječenje s odgovarajućim antibakterijskim lijekovima za eradikaciju *Helicobacter pylori*

- liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *Helicobacterom pylori*,
- prevenciju recidiva peptičkog ulkusa kod bolesnika kojima je bolest povezana s *Helicobacter pylori*.

Bolesnike kojima je potrebna trajna terapija nesteroidnim antireumaticima (NSAR)

- liječenje želučanog ulkusa povezanog s uzimanjem NSAR,
- prevencija ulkusa želuca i dvanaesnika povezanih s uzimanjem NSAR kod bolesnika izloženih tom riziku.

Liječenje Zollinger Ellisonovog sindroma.

Adolescenti u dobi od 12 i više godina

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

- liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa,
- dugotrajno liječenje bolesnika sa zaliječenim ezofagitisom kako bi se spriječio povrat bolesti,
- simptomatsko liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *Helicobacter pylori*, u kombinaciji s

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

antibioticima.

4.2 Doziranje i način primjene

Odrasli

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

Liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa

- 40 mg jednom dnevno tokom 4 sedmice.

Bolesnicima kod kojih ezofagitis nije zaliječen ili koji imaju perzistirajuće simptome preporučuje se još 4 sedmice liječenja.

Dugotrajno liječenje bolesnika sa zaliječenim ezofagitisom u svrhu prevencije recidiva

- 20 mg jednom dnevno.

Simptomatsko liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)

Bolesnici koji nemaju ezofagitis uzimaju 20 mg jednom dnevno. Ako se za 4 sedmice ne postigne kontrola simptoma, bolesnika treba poslati na daljnja ispitivanja. Kad simptomi nestanu, daljnja kontrola postiže se uzimanjem 20 mg jednom dnevno prema potrebi.

Kod odraslih, ako je potrebno, može se prema potrebi uzeti 20 mg esomeprazola jednom dnevno.

Bolesnicima koji uzimaju nesteroidne antireumatike, a kod kojih postoji rizik od nastanka želučanog i duodenalnog ulkusa, ne preporučuje se kontrola simptoma primjenom esomeprazola po potrebi.

Kombinirano liječenje s odgovarajućim antibakterijskim lijekovima za eradikaciju Helicobacteria pylori

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s Helicobacterom pylori

Prevencija recidiva peptičkog ulkusa kod bolesnika kod kojih je bolest povezana s Helicobacterom pylori

- 20 mg lijeka Emanera s 1 g amoksicilina i 500 mg klaritromicina, sve zajedno 2 puta dnevno tokom 7 dana.

Bolesnici kojima je potrebna trajna terapija nesteroidnim antireumaticima (NSAR)

Liječenje želučanog ulkusa povezanog s uzimanjem NSAR

- Uobičajena doza iznosi 20 mg dnevno; liječenje traje 4 do 8 sedmica.

Prevencija ulkusa želuca i dvanaesnika povezanih s uzimanjem NSAR kod bolesnika izloženih riziku

- 20 mg dnevno.

Liječenje Zollinger Ellisonovog sindroma

Preporučuje se započeti liječenje s Emanerom 40 mg dva puta dnevno. Doziranje treba zatim individualno prilagoditi; liječenje se može nastaviti dok god je klinički indicirano. Na osnovu dostupnih kliničkih podataka, kod većine bolesnika kontrola bolesti se postiže dozom od 80 do 160 mg esomeprazola dnevno.

Pri doziranju Emanere iznad 80 mg dnevno, dozu treba podijeliti i primijeniti dva puta dnevno.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s narušenom funkcijom bubrega. Zbog nedostatnog iskustva, bolesnike s teškom bubrežnom insuficijencijom treba liječiti s oprezom (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

Prilagodba doze nije potrebna kod bolesnika s blagom do umjereno narušenom funkcijom jetre. Bolesnici s teškom jetrenom insuficijencijom ne smiju prekoračiti dozu Emanere od maksimalno 20 mg (vidjeti dio 5.2).

Stariji bolesnici

Nije potrebna prilagodba doze.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti u dobi od 12 i više godina

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

Liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa

- 40 mg jednom dnevno tokom 4 sedmice.

Bolesnicima kod kojih ezofagitis nije zaliječen ili koji imaju perzistirajuće simptome preporučuje se još 4 sedmice liječenja.

Dugotrajno liječenje bolesnika sa zaliječenim ezofagitisom u svrhu prevencije recidiva

- 20 mg jednom dnevno.

Simptomatsko liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)

- Bolesnici koji nemaju ezofagitis uzimaju 20 mg jednom dnevno. Ako se za 4 sedmice ne postigne kontrola simptoma, bolesnika treba poslati na daljnja ispitivanja. Kad simptomi nestanu, daljnja kontrola postiže se uzimanjem 20 mg jednom dnevno prema potrebi.

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *Helicobacter pylori*

Prilikom izbora prikladne kombinirane terapije treba uzeti u obzir službene nacionalne, regionalne i lokalne smjernice u vezi bakterijske rezistencije, trajanja liječenja (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana), i prikladne primjene antibakterijskih supstanci. Liječenje treba nadzirati ljekar specijalist.

Preporuka za doziranje je:

Težina	Doziranje
30 - 40 kg	Kombinacija sa 2 antibiotika: Emanera 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine - sve treba primijeniti zajedno dva puta dnevno tokom jedne sedmice.
> 40 kg	Kombinacija sa 2 antibiotika: Emanera 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg - sve treba primijeniti zajedno dva puta dnevno tokom jedne sedmice.

Djeca mlađa od 12 godina

Emanera se ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina, jer podaci još nisu dostupni.

Način primjene

SmPCPIL163867_1	04.03.2021 – Updated: 04.03.2021	Page 6 of 21
-----------------	----------------------------------	--------------

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Kapsule se moraju progutati cijele s tekućinom. Kapsule se ne smiju žvakati ili pregristi. Nemojte jesti kapsulu za sušenje koja se nalazi u spremniku.

Bolesnici koji imaju problema s gutanjem, kapsule mogu otvoriti, a pelete (zrnca) pomiješati u pola čaše negazirane vode. Ne smiju se koristiti druge tekućine jer može doći do otapanja gastrozistentnog omotača pelete. Tekućinu s peletama (zrnima) treba popiti odmah ili najkasnije tokom 30 minuta. Čašu potom treba ponovno napuniti do pola vodom, isprati je i to popiti. Pelete (zrnca) se ne smiju žvakati ili gristi.

Bolesnicima koji ne mogu gutati, kapsule se mogu otvoriti, a pelete (zrnca) pomiješati u negaziranoj vodi i dati pomoću želučane sonde.

Važno je pomno testirati primjerenost odabrane štrcaljke i sonde.

Uputstvo za pripremu i primjenu vidjeti u dijelu 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu esomeprazol, na druge supstituirane benzimidazole ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u dijelu 6.1.

Esomeprazol, se ne smije primijeniti s nelfinavirom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Ako je prisutan bilo koji upozoravajući simptom (primjerice, značajan nenamjerni gubitak težine, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, hematemeza ili melena), kad se sumnja na gastrični ulkus ili kad ulkus postoji, mora se isključiti malignitet, jer liječenje Emanerom može ublažiti simptome i odgoditi dijagnozu.

Dugotrajna primjena

Bolesnici na dugotrajnom liječenju (posebno oni koji se liječe duže od godinu dana) moraju biti pod redovitim nadzorom.

Liječenje prema potrebi

Bolesnike koji lijek uzimaju prema potrebi treba uputiti da se obrate ljekaru ako simptomi koje imaju promijene karakter.

Eradikacija *Helicobacter pylori*

Kada se esomeprazol propisuje za eradicaciju *Helicobacter pylori*, moraju se razmotriti moguće interakcije svih sastavnica tzv. trojne terapije. Klaritromicin je snažan inhibitor CYP3A4, pa se kontraindikacije i interakcije klaritromicina moraju razmotriti kada se trojna terapija propisuje bolesnicima koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao što je primjerice, cisaprid.

Infekcije probavnog trakta

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* (vidjeti dio 5.1).

Apsorpcija vitamina B12

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Kao i svi lijekovi koji blokiraju lučenje kiseline, esomeprazol može smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamina) zbog hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To treba uzeti u obzir kod bolesnika sa smanjenom tjelesnom rezervom ili faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B12 koji su na dugotrajnoj terapiji.

Hipomagnezemija

Teška hipomagnezijemija prijavljena je kod bolesnika koji su liječeni inhibitorima protonske pumpe, poput esomeprazola najmanje 3 mjeseca, a u većini slučajeva godinu dana. Mogu nastupiti ozbiljne manifestacije hipomagnezemije, kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, no one mogu započeti neprimjetno te se mogu previdjeti. Kod većine bolesnika hipomagnezemija se poboljšala nakon nadomještanja magnezija i prekida primjene inhibitora protonske pumpe.

Kod bolesnika za koje se očekuje dugotrajno liječenje ili onih koji uz inhibitore protonske pumpe uzimaju digoksin ili lijekove koji mogu izazvati hipomagnezemiju (npr. diuretike), zdravstveni radnici moraju razmotriti određivanje razina magnezija prije početka liječenja inhibitorom protonske pumpe i periodički tokom liječenja.

Prijelomi kuka, zgloba i kralježnice

Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se primjenjuju u visokim dozama i dugotrajno (> 1 godine), mogu malo povećati rizik od prijeloma kuka, zgloba i kralježnice, pretežno kod starijih osoba ili kada su prisutni drugi poznati faktori rizika. Opservacijska ispitivanja ukazuju na to da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan rizik od prijeloma za 10-40%. Taj porast može djelomično biti posljedica drugih faktora rizika. Skrb bolesnika s rizikom za osteoporozu mora se odvijati sukladno važećim kliničkim smjernicama uz adekvatan unos vitamina D i kalcija.

Subakutni kožni lupus eritematodes (SCLE, engl. subacute cutaneous lupus erythematosus)

Inhibitori protonske pumpe povezani su s vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, posebice na suncem izloženim područjima kože, te ako su popraćene artralgijom, bolesnik treba odmah potražiti medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba razmotriti prekid liječenja lijekom Emanera. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Kombinacija s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istovremena primjena esomeprazola s atazanavirom (vidjeti dio 4.5). Ako se procjeni da je kombinacija atazanavira s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se klinički nadzor u kombinaciji s povećanom dozom atazanavira do 400 mg sa 100 mg ritonavira, a doza esomeprazola od 20 mg se ne smije prekoračiti.

Esomeprazol je inhibitor CYP2C19. Prilikom započinjanja ili prestanka liječenja s esomeprazolom, treba razmotriti mogućnost interakcija s lijekovima metaboliziranim s CYP2C19. Primijećena je interakcija između klopidogrela i esomeprazola (vidjeti dio 4.5). Klinički značaj ove interakcije je nejasan. Kao mjeru predostrožnosti, treba izbjegavati istovremenu primjenu esomeprazola i klopidogrela.

Kad se propisuje uzimanje esomeprazola prema potrebi, moraju se, zbog fluktuirajuće koncentracije esomeprazola u plazmi, uzeti u obzir implikacije na

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

interakcije sa drugim lijekovima (vidjeti odjeljak 4.5).

Saharoza

Emanera sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poteškoćama netolerancije fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili nedostatkom saharaze-izomaltaze ne smiju uzimati ovaj lijek.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Da bi izbjegli ovu interferenciju, liječenje esomeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA (vidjeti dio 5.1). Ako se razine CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonske pumpe.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Učinci esomeprazola na farmakokinetiku drugih lijekova

Inhibitori proteaze

Za omeprazol je prijavljeno da stupa u interakciju s nekim inhibitorima proteaze. Klinički značaj i mehanizmi koji stoje iza ovih prijavljenih interakcija nisu uvijek poznati. Povišeni pH u želucu tokom liječenja omeprazolom može promijeniti apsorpciju inhibitora proteaze. Ostali mogući mehanizmi interakcije odvijaju se pomoću inhibicije CYP2C19.

Za atazanavir i nelfinavir prijavljene su smanjene serumske razine kad se daju zajedno s omeprazolom te zato nije preporučljiva istovremena primjena. Istovremena primjena omeprazola (40 mg jedanput dnevno) i atazanavira 300 mg/ritonavira 100 mg zdravim dobrovoljcima rezultirala je bitnim smanjivanjem izloženosti atazanaviru (oko 75% smanjenje AUC, C_{max} i C_{min}). Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije kompenziralo učinak na izloženost omeprazolu i atazanaviru. Istovremena primjena omeprazola (20 mg jedanput dnevno) i atazanavira 400 mg/ritonavira 100 mg zdravim dobrovoljcima uzrokovala je smanjenje izloženosti atazanaviru za oko 30%, u usporedbi s izloženosti zabilježenoj s atazanavirom 300 mg/ritonavirirom 100 mg jedanput dnevno bez omeprazola 20 mg jedanput dnevno. Istovremena primjena omeprazola (40 mg jedanput dnevno) smanjuje srednje vrijednosti AUC, C_{max} i C_{min} nelfinavira za 36 - 39%, a srednje vrijednosti AUC, C_{max} i C_{min} farmakološki aktivnog metabolita M8 za 75 - 92%. Zbog sličnih farmakodinamskih učinaka i farmakokinetičkih svojstava omeprazola i esomeprazola, istovremena primjena esomeprazola s atazanavirom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4), a istovremena primjena esomeprazola s nelfinavirom je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

Za sakvinavir (s istovremenim davanjem ritonavira) prijavljene su povećane serumske razine (80 - 100%) tokom istovremenog liječenja omeprazolom (40 mg jedanput dnevno). Liječenje omeprazolom u dozi od 20 mg jedanput dnevno nije imalo učinka na izloženost darunaviru (istovremeno s ritonavirirom) i amprenaviru (istovremeno s ritonavirirom). Liječenje esomeprazolom u dozi od 20 mg jedanput dnevno nije utjecalo na izloženost amprenaviru (s ili bez istovremenog ritonavira). Liječenje omeprazolom u dozi od 40 mg jedanput dnevno nije utjecalo na izloženost lopinaviru (uz istovremeno davanje ritonavira).

Metotreksat

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Kad se metotreksat daje zajedno s inhibitorima protonske pumpe (PPI), prijavljeno je povećanje razina metotreksata kod nekih bolesnika. Kod davanja visokih doza metotreksata potrebno je razmotriti privremeno izuzeće esomeprazola.

Takrolimus

Prijavljeno je da istovremena primjena esomeprazola povećava razine takrolimusa u serumu. Potrebno je provoditi pojačano praćenje koncentracija takrolimusa, kao i funkciju bubrega (klirens kreatinina) te ako je potrebno, prilagoditi dozu takrolimusa.

Lijekovi čija apsorpcija ovisi o pH

Supresija želučane kiseline tokom liječenja esomeprazolom i drugim inhibitorima protonske pumpe može smanjiti ili povećati apsorpciju lijekova čija apsorpcija ovisi o želučanom pH. Kao i s ostalim lijekovima koji smanjuju kiselost u želucu, apsorpcija lijekova kao što su ketokonazol, itrakonazol i erlotinib može se smanjiti, a apsorpcija digoksina može se povećati tokom liječenja esomeprazolom. Istovremeno liječenje omeprazolom (20 mg dnevno) i digoksina kod zdravih osoba povećava bioraspoloživost digoksina za 10% (do 30% kod 2 od 10 osoba). Rijetko je prijavljena toksičnost digoksina. Ipak je potreban oprez kad se esomeprazol propisuje u visokoj dozi starijim bolesnicima. Tada je potrebno pojačano praćenje terapijskog učinka digoksina.

Lijekovi koji se metaboliziraju pomoću CYP2C19

Esomeprazol inhibira CYP2C19, glavni enzim koji metabolizira esomeprazol. Stoga, kad se esomeprazol daje zajedno s lijekovima koji se metaboliziraju pomoću CYP2C19, kao što su diazepam, citalopram, imipramin, klopiramin, fenitoin i td., plazmatske koncentracije tih lijekova mogu biti povećane te može biti potrebno smanjivanje doze. Posebno to treba imati u vidu kad se esomeprazol uzima po potrebi.

Diazepam

Istovremena primjena 30 mg esomeprazola rezultira 45%-tnim smanjivanjem klirensa CYP2C19 supstrata diazepama.

Fenitoin

Istovremena primjena 40 mg esomeprazola dovodi do 13%-tnog povećanja prosječne plazmatske razine fenitoina kod bolesnika s epilepsijom. Preporučuje se praćenje plazmatskih koncentracija fenitoina kad se liječenje esomeprazolom uvodi ili prekida.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jedanput dnevno) povećava C_{max} za 15% i AUC_{τ} za 41% vorikonazola (supstrat za CYP2C19).

Cilostazol

Omeprazol, isto kao esomeprazol, djeluje kao inhibitor CYP2C19. Omeprazol, davan u dozama od 40 mg zdravim dobrovoljcima u ukriženom ispitivanju, povećao je C_{max} cilostazola za 18% i AUC za 26%, dok je za jednog od njegovih aktivnih metabolita povećao C_{max} za 29%, a AUC za 69%.

Cisaprid

Kod zdravih dobrovoljaca, istovremena primjena 40 mg esomeprazola rezultirala je 32%-tnim povećanjem površine ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) i

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

31%-tnim produljenjem poluvremena ($t_{1/2}$) eliminacije, ali ne i signifikantnim povećanjem vršne koncentracije razine cisaprida u plazmi. Lagano produljenje QT_c - intervala primijećeno je nakon primjene cisaprida samoga, međutim, nije bio i dalje prolongiran kad je cisaprid dan u kombinaciji s esomeprazolom (također vidjeti dio 4.4).

Varfarin

Istovremena primjena 40 mg esomeprazola bolesnicima koji se liječe varfarinom pokazala je u kliničkom ispitivanju da je vrijeme koagulacije bilo u prihvatljivim granicama. Ipak, tokom istovremenog liječenja je u postmarketinškom razdoblju prijavljeno nekoliko izoliranih slučajeva povećanog INR-a od kliničkog značaja. Tokom liječenja varfarinom ili drugim kumarinskim derivatima preporučuje se praćenje na početku i završetku istovremenog liječenja esomeprazolom.

Klopidogrel

Rezultati ispitivanja na zdravim osobama pokazali su farmakokinetiku (PK)/farmakodinamsku (PD) interakciju između klopidogrela (300 mg udarna doza/75 mg dnevna doza održavanja) i esomeprazola (40 mg per os dnevno) koja dovodi do smanjene izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za otprilike 40% te smanjivanju maksimalne inhibicije (inducirana pomoću ADP-a) agregacije trombocita za oko 14%.

Kad je klopidogrel davan zajedno s fiksnom dozom kombinacije esomeprazola 20 mg + ASK (acetilsalicilna kiselina) 81 mg, smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela iznosilo je za gotovo 40% u komparaciji s klopidogrelom koji je davan kao monoterapija u ispitivanju na zdravim dobrovoljcima. Međutim, najviše razine inhibicije (inducirane ADP-om) agregacije trombocita kod tih dobrovoljaca bile su iste kao kod skupine koja je primala klopidogrel i skupine koja je primala klopidogrel + kombinirani lijek (esomeprazol + ASK).

Nekonzistentni podaci o kliničkim implikacijama PK/PD interakcije esomeprazola u smislu velikih kardiovaskularnih događaja prijavljivani su i u opservacijskim i kliničkim ispitivanjima. Kao mjera opreza, potrebno je izbjegavati istovremenu primjenu klopidogrela.

Ispitani lijekovi bez klinički značajnih interakcija

Amoksisilin i kinidin

Esomeprazol nije pokazao klinički značajne učinke na farmakokinetiku amoksisilina i kinidina.

Naproksen i rofekoksib

Ispitivanjima kojima se ocjenjivala istovremena primjena esomeprazola i bilo naproksena bilo rofekoksiba nisu ustanovljene bilo kakve značajne farmakokinetičke interakcije tokom kratkotrajnih ispitivanja.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku esomeprazola

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 i/ili CYP3A4

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Esomeprazol se metabolizira pomoću CYP2C19 i CYP3A4. Istovremena primjena esomeprazola i inhibitora CYP3A4 klaritromicina (500 mg dvaput dnevno) prouzročila je dvostruko veću izloženost (AUC) esomeprazolu. Istovremena primjena esomeprazola i kombiniranog inhibitora CYP2C19 i CYP3A4 može dovesti do više od dvostruko veće izloženosti esomeprazolu. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4 vorikonazol povećava AUC_τ za 280%. Prilagodba doze esomeprazola nije uvijek potrebna niti u jednoj od ovih dviju situacija. Ipak, prilagodba doze se treba razmotriti kod bolesnika s ozbiljnim oštećenjem jetrene funkcije te ako je indicirano dugotrajno liječenje.

Lijekovi koji induciraju CYP2C19 i/ili CYP3A4

Lijekovi za koje se zna da induciraju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oboje (kao što je rifampicin i gospina trava) mogu dovesti do smanjenih razina esomeprazola u serumu tako da povećavaju metabolizam esomeprazola.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo kod odraslih osoba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni podaci o izloženosti esomeprazolu tokom trudnoće. Racemična mješavina omeprazola na većem broju trudnoća tokom epidemioloških ispitivanja nije uzrokovala malformativne ili fetotoksične učinke. Ispitivanja esomeprazola na životinjama ne ukazuju na izravne niti neizravne štetne učinke u odnosu na embrionalni/fetalni razvoj. Ispitivanja racemične smjese na životinjama ne ukazuju ni izravno ni neizravno na štetne učinke na trudnoću, porod ili postnatalni razvoj. Oprez je ipak potreban kada se Emanera propisuje trudnicama.

Umjerena količina podataka o ženama koje su uzimale esomeprazol u trudnoći (između 300-1000 trudnoća) nisu ukazali na malformacije ili fetoneonatalnu toksičnost esomeprazola.

Ispitivanja na životinjama ne pokazuju izravne ili neizravne štetne učinke imajući u vidu reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se esomeprazol u majčino mlijeko. Budući da su podaci o učincima esomeprazola kod novorođenčadi/djece nedostatni, esomeprazol se tokom dojenja ne smije uzimati.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama s racemičnom smjesom omeprazola primjenjenog oralno nisu pokazala učinke s obzirom na plodnost.

4.7 Uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa mašinama

Esomeprazol ima minimalan utjecaj na sposobnost upravljanja motornim vozilima i

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

rada sa strojevima. Bile su prijavljene nuspojave kao što su omaglica (manje često) i zamagljen vid (rijetko) (vidjeti dio 4.8). Ako ih osjeti, bolesnik ne smije voziti ili koristiti mašine.

4.8 Nuspojave

Sažetak profila sigurnosti

Glavobolja, abdominalna bol, proljev i mučnina jesu među onim nuspojavama koje su najčešće prijavljivane u kliničkim ispitivanjima (također iz postmarketinške primjene). Uz to, profil sigurnosti je sličan za različite formulacije, medicinske indikacije, dobne skupine i populacije bolesnika.

Nisu utvrđene nuspojave koje bi bile ovisne o dozi.

Nuspojave prikazane u vidu tablice

Sljedeće nuspojave su utvrđene ili su bile suspektne u kliničkim ispitivanjima i postmarketinškom razdoblju za esomeprazol. Nije zabilježena niti jedna nuspojava ovisna o dozi.

Unutar svake pojedine klase organskog sistema, nuspojave su poredane prema učestalosti: vrlo često $\geq 1/10$; često $\geq 1/100$ do $< 1/10$; manje često $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rijetko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$; vrlo rijetko $< 1/10\ 000$; nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Rijetko: leukopenija, trombocitopenija

Vrlo rijetko: agranulocitoza, pancitopenija

Poremećaji imunološkog sistema

Rijetko: reakcije preosjetljivosti, npr. vrućica, angioedem i anafilaktička reakcija i/ili šok

Poremećaji metabolizma i prehrane

Manje često: periferni edem

Rijetko: hiponatremija

Nepoznato: hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4); teška hipomagnezemija može korelirati s hipokalcemijom.

Hipomagnezemija može također biti povezana s hipokalijemijom.

Psijatrijski poremećaji

Manje često: nesanica

Rijetko: agitacija, konfuzija, depresija

Vrlo rijetko: agresija, halucinacije

Poremećaji nervnog sistema

Često: glavobolja

Manje često: omaglica, parestezija, somnolencija

Rijetko: poremećaj okusa

Poremećaji oka

Rijetko: zamućenje vida

Poremećaji uha i labirinta

Manje često: vertigo

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Poremećaji respiratornog sistema, prsišta i sredoprsja

Rijetko: bronhospazam

Poremećaji probavnog sistema

Često: bol u abdomenu, zatvor, proljev, nadutost, mučnina i/ili povraćanje, polipi fundusnih žlijezda želuca (dobročudni) Manje često: suha usta

Rijetko: stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza

Nepoznato: mikroskopski kolitis

Poremećaji jetre i žuč

Manje često: povećanje razine jetrenih enzima

Rijetko: hepatitis sa ili bez žutice

Vrlo rijetko: zatajenje jetre, encefalopatija u bolesnika s već postojećom bolesti jetre

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: dermatitis, pruritus, osip, urtikarija

Rijetko: alopecija, fotosenzitivnost

Vrlo rijetko: eritema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Nepoznato: subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.)

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Manje često: prijelom kuka, zgloba ili kralježnice (vidjeti dio 4.4)

Rijetko: artralgija, mialgija

Vrlo rijetko: slabost mišića

Poremećaji bubrega i mokraćnog sistema

Vrlo rijetko: intersticijski nefritis; kod nekih je bolesnika istovremeno prijavljeno zatajenje bubrega

Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki

Vrlo rijetko: ginekomastija

Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Rijetko: slabost, pojačano znojenje

Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9 Predoziranje

Simptomi

Iskustvo s namjernim (svjesnim) predoziranjem zasada je vrlo ograničeno. Opisani su simptomi koji su bili povezani s peroralnim uzimanjem doze od 280 mg i imali su oblik gastrointestinalnih smetnji i slabosti. Jednokratne peroralne doze od 80 mg esomeprazola nisu imale štetnih posljedica.

Liječenje

Nije poznat specifični antidot.

Esomeprazol se ekstenzivno veže na proteine u plazmi i zbog toga se ne može odstraniti dijalizom. Kao i u svakom drugom slučaju predoziranja, liječenje mora biti simptomatsko i moraju se primijeniti opšte suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska skupina: lijekovi za poremećaje kiselosti, inhibitori protonske pumpe; ATK oznaka: A02BC05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola koji smanjuje izlučivanje želučane kiseline specifično ciljanim mehanizmom djelovanja. Esomeprazol je specifični inhibitor kiselinske pumpe u parijetalnim stanicama. Oba izomera omeprazola, R-izomer i S-izomer, imaju sličnu farmakodinamičku aktivnost.

Mehanizam djelovanja

Esomeprazol je slaba baza te se koncentrira i konvertira u aktivni oblik u vrlo kiseloj sredini sekretornih kanalića parijetalnih stanica, gdje inhibira enzim H^+K^+ -ATP-azu – protonsku pumpu, te inhibira oboje, i bazalno i stimulirano lučenje kiseline.

Farmakodinamski učinci

Nakon peroralnog uzimanja 20 mg ili 40 mg esomeprazola, djelovanje započinje unutar jednog sata.

Nakon ponovljenog davanja 20 mg esomeprazola jednom dnevno tokom 5 dana, srednje vršne vrijednosti izlučivanja kiseline nakon pentagastrične stimulacije smanjile su se za 90%. Mjerilo se peti dan, 6-7 sati nakon uzimanja doze.

Nakon 5 dana peroralnog uzimanja doze od 20 mg ili 40 mg esomeprazola, pH unutar želuca se zadržao na razini višoj od 4, prosječno između 13 i 17 sati, odnosno više od 24 sata kod bolesnika sa simptomima GERB-a. Udio bolesnika kojima se, uz esomeprazol od 20 mg, pH unutar želuca zadržao iznad 4 barem 8, 12, odnosno 16 sati, iznosio je 76%, 54% i 24%. To korespondira sa iznosima od 97%, 92% i 56% za esomeprazol 40 mg.

Kad se koristio AUC kao zamjenski pokazatelj koncentracije u plazmi, nakon peroralne primjene esomeprazola pokazalo se da postoji veza između inhibicije izlučivanja kiseline i izloženosti lijeku.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Do zalječenja reflusnog ezofagitisa s peroralnim esomeprazolom 40 mg dolazi nakon 4 sedmice kod približno 78% bolesnika, a nakon 8 sedmica kod 93% bolesnika.

Jednosedmično liječenje esomeprazolom 20 mg dva puta dnevno i odgovarajućim antibioticima dovelo je do uspješne eradikacije *H. pylori* kod približno 90% bolesnika.

Nakon eradikacijskog liječenja u trajanju od jedne sedmice nema potrebe za daljnjom monoterapijom antisekretornim lijekovima radi djelotvornog zalječenja ulkusa i uklanjanja simptoma u slučajevima nekompliciranog ulkusa na dvanaesniku.

U randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom kliničkom ispitivanju, bolesnici s endoskopski potvrđenim peptičkim ulkusom karakteriziranim kao Forrest Ia, Ib, IIa ili IIb (9%, 43%, 38% i 10%) su bili randomizirani u skupine koje su primale esomeprazol otopinu za infuziju (n=375) ili placebo (n=389). Nakon endoskopske hemostaze, bolesnici su primili ili 80 mg esomeprazola u obliku intravenske infuzije tokom 30 minuta, nakon čega je primijenjena kontinuirana infuzija od 8 mg/h tokom 72 sata ili placebo tokom 72 sata. Nakon početnog razdoblja od 72 sata, svi bolesnici su za smanjenje lučenja kiseline primali 40 mg esomeprazola oralno tokom 27 dana. Ponovno krvarenje unutar 3 dana se javilo kod 5,9 % bolesnika u skupini koja je primala esomeprazol u usporedbi s 10,3 % bolesnika u skupini koja je primala placebo. U periodu od 30 dana nakon liječenja, ponovno krvarenje u skupini koja je primala esomeprazol se javilo kod 7,7 % bolesnika, a u skupini koja je primala placebo kod 13,6 % bolesnika.

Tokom liječenja antisekretornim lijekovima, kao odgovor na smanjeno izlučivanje kiseline, rastu vrijednosti serumskog gastrina. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. Povišene razine CgA mogu interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja CgA. Ako se razine CgA i gastrina ne normaliziraju nakon 5 dana, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja esomeprazolom.

Povećani broj ECL (engl. enterochromaffin-like) stanica, što je možda povezano s povećanim vrijednostima serumskog gastrina, primijećen je kod nekih bolesnika tokom dugotrajnog liječenja esomeprazolom. Smatra se da ti nalazi nemaju nikakvoga kliničkog značaja.

Tokom dugotrajnog liječenja antisekretornim lijekovima primijećena je nešto veća učestalost pojave gastričnih glandularnih cista. Te su promjene fiziološka posljedica izrazite inhibicije lučenja kiseline, dobroćudne su i reverzibilne naravi.

Smanjena želučana kiselost iz bilo kojeg razloga, uključujući i inhibitore protonske pumpe, povećava u želucu broj bakterija koje su inače normalno prisutne u probavnom traktu. Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blago povećanog rizika od infekcija probavnog trakta bakterijama kao što su *Salmonella* i *Campylobacter*, a kod hospitaliziranih bolesnika možda i *Clostridium difficile*.

Klinička djelotvornost

U dva ispitivanja s ranitidinom kao aktivnim usporednim lijekom, esomeprazol je pokazao veću djelotvornost u liječenju želučanog ulkusa kod bolesnika koji su

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

uzimali NSAR, uključujući selektivne NSAR za COX-2.

U dva ispitivanja s placebom kao komparatorom, esomeprazol je pokazao veću djelotvornost u prevenciji ulkusa želuca i dvanaesnika kod bolesnika koji su uzimali NSAR (bolesnici > 60 godina i/ili bolesnici koji su već imali ulkus), uključujući selektivne NSAR za COX-2.

Pedijatrijska populacija

U ispitivanju provedenom kod pedijatrijskih bolesnika s GERB-om (u dobi od < 1 do 17 godina) na dugotrajnoj terapiji inhibitorom protonske pumpe, kod 61% djece razvili su se blaži stepeni hiperplazije ECL stanica, bez poznatog kliničkog značaja i bez razvoja atrofičnog gastritisa ili karcinoidnih tumora.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Apsorpcija

Esomeprazol je acidolabilan i primjenjuje se peroralno kao gastrozistentna formulacija.

In vivo konverzija u R-izomer je zanemariva. Apsorpcija esomeprazola je brza, pri čemu se vršne koncentracije u plazmi postižu približno 1-2 sata nakon uzimanja. Apsolutna bioraspodivnost iznosi 64% nakon jednokratne doze od 40 mg i povećava se na 89% nakon opetovane primjene jednom dnevno.

Za esomeprazol od 20 mg te su vrijednosti 50%, odnosno 68%.

Uzimanje hrane usporava i smanjuje apsorpciju esomeprazola, iako značajnije ne utiče na učinak esomeprazola na intragastričnu kiselost.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi kod zdravih dobrovoljaca približno oko 0,22 l/kg tjelesne težine. Esomeprazol se 97% veže na proteine u plazmi.

Biotransformacija

Esomeprazol se u potpunosti metabolizira pomoću sistema citokroma P450 (CYP). Metabolizam esomeprazola najvećim dijelom ovisi o polimorfnom CYP2C19, koji uzrokuje stvaranje hidroksi i desmetil metabolita esomeprazola. Preostali dio ovisi o drugoj specifičnoj izoformi, CYP3A4, koja uzrokuje stvaranje esomeprazol sulfona, glavnog metabolita u plazmi.

Eliminacija

Dolje navedeni pokazatelji odnose se uglavnom na farmakokinetiku kod pojedinaca s funkcionalnim enzimom CYP2C19, brzih metabolizatora.

Ukupni klirens u plazmi iznosi oko 17 l/h nakon jednokratne doze te oko 9 l/h nakon ponovljene primjene. Poluvrijeme izlučivanja iz plazme iznosi oko 1,3 sata nakon ponovljenog uzimanja jednom na dan. Esomeprazol se u potpunosti eliminira iz plazme između doza i ne pokazuje tendenciju akumuliranja tokom primjene jednom dnevno.

Glavni metaboliti esomeprazola nemaju učinka na izlučivanje želučane kiseline. Gotovo 80% peroralne doze esomeprazola izlučuje se urinom u obliku metabolita, a

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

ostatak se izlučuje u fecesu. Manje od 1% ishodišnog lijeka nalazi se u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika esomeprazola ispitivana je kod doza do 40 mg dvaput dnevno.

Ukupna izloženost lijeku (AUC) povećava se s ponovljenom primjenom esomeprazola. To povećanje ovisi o dozi i rezultira nelinearnim doza-AUC odnosom nakon ponovljene primjene. Ta ovisnost o dozi i vremenu nastaje zbog smanjenja metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa, vjerojatno uzrokovanog inhibicijom enzima CYP2C19 od strane esomeprazola i/ili njegovog sulfonskog metabolita.

Posebne skupine bolesnika

Slabi metabolizeri

Približno $2,9 \pm 1,5\%$ populacije ima funkcionalni manjak enzima CYP2C19 i nazivaju se osobama sa sporim metabolizmom. Kod tih se osoba metabolizam esomeprazola vjerojatno uglavnom katalizira pomoću CYP3A4. Nakon ponovljene peroralne primjene 40 mg esomeprazola jednom na dan, srednje vrijednosti ukupne izloženosti lijeku bile su gotovo 100% veće u osoba sa sporim metabolizmom nego u pojedinaca s funkcionalnim enzimom CYP2C19 (osobe s ekstenzivnim metabolizmom). Srednje vršne vrijednosti koncentracije u plazmi bile su povećane za 60%. Ti nalazi nemaju uticaja na doziranje esomeprazola.

Pol

Nakon pojedinačne peroralne doze od 40 mg esomeprazola, srednje vrijednosti ukupne izloženosti lijeku približno su za 30% veće kod žena nego kod muškaraca. Spolne razlike nisu se manifestovale nakon opetovane primjene jednom na dan. Ti nalazi nemaju uticaja na doziranje esomeprazola.

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam esomeprazola može biti narušen kod bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem jetrene funkcije. Brzina metabolizma smanjuje se kod bolesnika s teškim poremećajem jetrene funkcije što dovodi do udvostručenja ukupne izloženosti esomeprazolu. Stoga se maksimalna doza od 20 mg ne smije prekoračiti kod bolesnika s teškom disfunkcijom jetre. Esomeprazol i njegovi glavni metaboliti ne pokazuju tendenciju akumuliranja prilikom doziranja jednom na dan.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja kod bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Kako se bubrezima izlučuju metaboliti esomeprazola, ali ne i esomeprazol, ne očekuje se promjena u metabolizmu esomeprazola kod bolesnika s narušenom funkcijom bubrega.

Stariji

Metabolizam esomeprazola nije bitno drugačiji kod starijih bolesnika (71-80 godina).

Pedijatrijska populacija

Adolescenti od 12 do 18 godina

Ponavljanom primjenom esomeprazola kod adolescenata u dobi od 12 do 18 godina u dozi od 20 mg i 40 mg postiže se, kao i u odraslih, slična ukupna izloženost lijeku (AUC) i maksimalna koncentracija lijeka u plazmi (C_{max}) za obje doze esomeprazola.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude temeljeno na uobičajenim ispitivanjima farmakološke sigurnosti, toksičnosti ponovljene doze, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, toksičnosti na reprodukciju i razvoj. Nuspojave nezabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali primijećene na životinjama kod razina izloženosti koje su slične razinama kliničke izloženosti, i uz moguću relevantnost za kliničku primjenu, bile su kako je navedeno.

Ispitivanja karcinogenosti kod štakora s racemičnom smjesom pokazala su hiperplaziju želučanih ECL-stanica i karcinoide. Ovi učinci kod štakora rezultat su neprekidne, izrazite hipergastrinemije kao posljedice smanjenog izlučivanja želučane kiseline te su primijećeni nakon dugotrajnog liječenja inhibitorima izlučivanja želučane kiseline kod štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih supstanci

Jezgra kapsule (pelete):

Šećerne kuglice (saharoza i kukuruzni škrob)

Povidon K30

Natrijev laurilsulfat

Poli(vinilni alkohol)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol 3000

Talk

Magnezijev subkarbonat, teški

Metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30 postotna raspršina

Makrogol 6000

Polisorbat 80

Ovojnica kapsule:

Želatina

Željezov oksid, crveni (E172)

Titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

2 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi ispod 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 14 gastrozistentnih kapsula, tvrdih (2 blistera po 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih), u kutiji.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

Blister (OPA/Al/PVC//Al): 28 gastrorezistentnih kapsula, tvrdih (4 blistera po 7 gastrorezistentnih kapsula, tvrdih), u kutiji.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Primjena Emanera kapsula putem želučane sonde

1. Kapsulu otvorite i istresite pelete (zrnca) u odgovarajuću štrcaljku koju treba napuniti s približno 25 ml vode i približno 5 ml zraka.
Za određene sonde potrebna je disperzija u 50 ml vode kako bi se spriječilo da pelete (zrnca) zatvore sondu.
2. Nakon toga štrcaljku odmah protresite
3. Štrcaljku držite okrenutu vrhom prema gore i provjerite da vršak nije zatvoren.
4. Pripojite štrcaljku u gore opisanom položaju sonde.
5. Protresite štrcaljku i okrenite je vrškom prema dolje. Odmah injektirajte u sondu 5-10 ml. Nakon injektiranja okrenite štrcaljku i protresite je (štrcaljka se mora držati vrškom okrenutim prema gore kako se ne bi zatvorila).
6. Okrenite vršak štrcaljke prema dolje i odmah zatim injektirajte u sondu dodatnih 5-10 ml. Ponavljajte sve dok se štrcaljka ne isprazni.
7. Napunite štrcaljku s 25 ml vode i 5 ml zraka i ponovite postupak opisan pod br. 5 ako je potrebno isprati ostatke pripravka u štrcaljki.
Za određene sonde potrebno je 50 ml vode.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se izdaje na ljekarski recept.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište), PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet), I NOSITELJ DOZVOLE ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

PROIZVOĐAČ

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

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA

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

NOSILAC DOZVOLE ZA STEVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA FARMA d.o.o., Sarajevo, Džemala Bijedića 125 A, Sarajevo, Bosna i Hercegovina

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET

Emanera, 20 mg, gastrorezistentna kapsula, tvrda, 14 kapsula: 04-07.3-2-5358/20 od 11.03.2021.

Emanera, 20 mg, gastrorezistentna kapsula, tvrda, 28 kapsula: 04-07.3-2-5359/20 od 11.03.2021.

1.3.1	Esomeprazole
SPC, Labeling and Package Leaflet	BIH

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA

03/2021