

REZIME KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA I INTERNACIONALNI NEZAŠTIĆENI NAZIV (INN)

ESSO gastrorezistentne kapsule, tvrde 20 mg
ESSO gastrorezistentne kapsule, tvrde 40 mg
esomeprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV LIJEKA

ESSO 20 mg

Svaka kapsula sadrži 20 mg esomeprazola u obliku esomeprazol magnezija kao aktivnu supstancu.

ESSO 40 mg

Svaka kapsula sadrži 40 mg esomeprazola u obliku esomeprazol magnezija kao aktivnu supstancu.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentne kapsule, tvrde.

4. KLINIČKE POJEDINOSTI

4.1. Terapijske indikacije

Liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)

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

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

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

Bolesnike koji imaju potrebnu terapiju s nesteroidnim protuupalnim lijekovima (NSAR)

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

Liječenje Zollinger-Elisonovog sindroma

Djeca od 12 i više godina

Liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)

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

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

4.2. Doziranje i način primjene

Odrasli i adolescenti od 12 do 18 godina

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

Liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa

Preporučena dnevna doza iznosi 40 mg i primjenjuje se u naredne četiri sedmice. Ukoliko i poslije četiri sedmice ne dođe do poboljšanja simptoma odnosno ako ezofagitis nije izliječen ili ako

pacijenti imaju perzistirajuće simptome, liječenje je potrebno produžiti na naredne četiri sedmice.

Dugotrajnoliječenjebolesnikasa zaliječenimezofagitisomu svrhuprevencijerecidiva
Preporučena dnevna doza u ovom slučaju iznosi 20 mg jedanput na dan.

Simptomatskoliječenjegastroezofagealnerefluksnebolesti(GERB)

Za pacijente koji ne boluju od ezofagitisa preporučena dnevna doza iznosi 20 mg jedanput na dan. Ukoliko se nakon liječenja koje je trajalo četiri sedmice nisu postigli značajni rezultati, pacijenta je potrebno poslati na ponovne pretrage i daljnja ispitivanja. Nakon što se postigne izliječenje i simptomi nestanu, doza održavanja prema potrebi iznosi 20 mg na dan. U liječenju odraslih osoba, ukoliko je to potrebno, može se primijeniti 20 mg esomeprazola jednom dnevno. Pacijentima koji koriste nesteroidne antireumatike, a kod kojih postoji rizik od nastanka želučanog i duodenalnog ulkusa, se ne preporučuje da kontrolišu simptome primjenom esomeprazola po potrebi.

Odrasli

Kombinovano liječenje s odgovarajućim antibakterijskim lijekovima za eradicaciju *Helicobacter pylori*

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog *Helicobacter pylori*

Prevencijarecidivapeptičkogulkusa kod bolesnika kod kojih je bolest povezana s *Helicobacter pylori*

U ovom slučaju za liječenje je potrebno 20 mg esomeprazola u kombinaciji sa 1 g amoksicilina i 500 mg klaritromicina. Terapija se primjenjuje dva puta na dan u vremenskom periodu od jedne sedmice.

Pacijenti kojima je potrebna trajna terapija nesteroidnim antireumaticima (NSAR)

Cijeljenje želučanog ulkusa povezanog s uzimanjem NSAR

Liječenje traje od četiri do osam sedmica dok uobičajena doza lijeka iznosi 20 mg dnevno.

Prevencijaulkusa želuca i dvanaesnika povezanih s uzimanjem NSAR kod bolesnika izloženi riziku

Potrebno je 20 mg esomeprazola dnevno.

Produženo liječenje nakon intravenski indukovane prevencije ponovnog krvarenja peptičkih ulkusa
40 mg jednom dnevno tokom 4 sedmice nakon intravenske prevencije ponovnog krvarenja peptičkih ulkusa.

Liječenje Zollinger Ellisonovog sindroma

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

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

Djeca od 12 i više godina

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *Helicobacter pylori*

Prilikom izbora prikladne kombinovane 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 tvari. Liječenje treba nadzirati ljekar specijalist.

Preporuka za doziranje je:

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

Djecamlada od 12 godina

Primjena esomeprazola se ne preporučuje u liječenju djece koja su mlađa od 12 godina, zbog toga što ne postoje podaci koji govore o djelovanju lijeka na ovu dobnu grupu.

Poremećaj funkcije bubrega

Prilagođavanje doze u liječenju pacijenata sa narušenom funkcijom bubrega nije potrebno. Međutim pacijente sa teškom bubrežnom insuficijencijom, zbog nedostatnog iskustva treba liječiti sa oprezom.

Poremećaj funkcije jetre

Prilagođavanje doze u liječenju pacijenata sa blagom do umjereno narušenom funkcijom jetre nije potrebno. Pacijenti sa teškom jetrenom insuficijencijom ne smiju prekoračiti dozu esomeprazola od maksimalno 20 mg.

Stariji pacijenti

U liječenju starijih pacijenata nije potrebno prilagođavanje doze.

Način primjene

Tablete treba progutati čitave s tečnošću. Tablete se ne smiju žvakati ili mrviti.

Za bolesnike koji imaju poteškoća s gutanjem, tablete se mogu rastvoriti u pola čaše negazirane vode. Ne smiju se koristiti druge tečnosti jer se ovojnica može rastvoriti. Miješati dok se tablete rastvore i popiti tečnost s peletama odmah ili u roku od 30 minuta. Isprati čašu s pola čaše vode i popiti. Pelete se ne smiju žvakati ili mrviti.

Za bolesnike koji ne mogu gutati, tablete se mogu rastvoriti u negaziranoj vodi i dati kroz gastičnu sondu. Važno je da prikladnost odabrane šprice i sonde bude pažljivo ispitana. Upute za pripremu i primjenu pogledati u dijelu 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Alergije na esomeprazol, druge supstituisane benzimidazole ili bilo koji pomoćni sastojak lijeka; Esomeprazol se ne smije primjenjivati istovremeno s nelfinavirom (vidjeti dio 4.5.).

4.4. Specijalna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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

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

Pacijente koji lijek koriste prema potrebi treba uputiti da se obrate liječniku ako simptomi koje imaju promijene karakter. Kad se propisuje uzimanje esomeprazola prema potrebi, moraju se, zbog fluktuirajuće koncentracije esomeprazola u plazmi, uzeti u obzir implikacije na interakcije s drugim lijekovima (vidi dio 4.5. *Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija*).

Eradikacija Helicobacter pylori

Kada se esomeprazol propisuje za eradicaciju *Helicobacter pylori*, neophodno je 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 pacijentima koji istovremeno koriste druge lijekove koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao što je na primjer, cisaprid.

Gastrointestinalne infekcije

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

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

Kombinacija sa ostalim medicinskim proizvodima

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 s 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 istodobnu primjenu esomeprazola i klopidogrela.

Hipomagnezija

Teška hipomagnezija 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 hipomagnezije, kao što su umor, tetanija, delirij, konvulzije, omaglica i ventrikularna aritmija, no one mogu započeti neprimjetno te ih se može previdjeti. Kod većine bolesnika hipomagnezija 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 hipomagneziju (npr. diuretike), zdravstveni djelatnici moraju razmotriti određivanje nivoa magnezija prije početka liječenja inhibitorom protonske pumpe i periodički tokom liječenja.

Rizik od preloma

Inhibitori protonske pumpe, naročito ako se primjenjuju u visokim dozama i dugotrajno (> 1 godine), mogu malo povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kičme, 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 u skladu sa važećim kliničkim smjernicama uz adekvatan unos vitamina D i kalcija.

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

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

Interferencija laboratorijskim testovima

Povišen nivo hromogranina 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).

ESSO kapsule sadrže saharozu te stoga bolesnici sa rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, glukoza-galaktoza malapsorpcijom ili saharoza-izomaltaza insuficijencijom ne smiju uzimati ovaj lijek. Takođe Esso kapsule sadrže manitol koji može imati blago laksativno djelovanje.

4.5. Interakcija sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcije

Djelovanja esomeprazola na farmakokinetiku drugih lijekova

Lijekovičija apsorpcijaovisi o pH vrijednosti

Smanjena kiselost u želucu tokom liječenja esomeprazolom može povećati ili smanjiti apsorpciju lijekova, ako na mehanizam apsorpcije utiče želučana kiselina. Obično se upotrebom drugih inhibitora lučenja kiseline ili upotrebom antacida apsorpcija ketokonazola i itakonazola i erlotiniba može smanjiti tokom liječenja esomeprazolom, a apsorpcija digoksina povećati tokom liječenja esomeprazolom. Istovremena primjena omeprazola (20 mg dnevno) i digoksina kod zdravih ispitanika povećala je bioraspoloživost digoksina za 10% (do 30% u 2 od 10 ispitanika). Toksičnost digoksina je rijetko zabilježena. Međutim, potreban je oprez pri primjeni visokih doza esomeprazola kod starijih bolesnika. U tom slučaju potrebno je provesti terapijsko praćenje koncentracije lijeka za digoksin.

Inhibitoriproteaza

Zabilježena je interakcija omeprazola s nekim inhibitorima proteaze. Klinički značaj i mehanizmi ovih prijavljenih interakcija nisu poznati u svim slučajevima. Povećana želučana kiselost tokom liječenja omeprazolom može promijeniti apsorpciju inhibitora proteaze. Drugi mogući mehanizmi interakcije su putem inhibicije CYP2C19.

Istovremena primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) s atazanavirom 300 mg/ritonaviro 100 mg kod zdravih dobrovoljaca rezultovala je jakim smanjenjem izloženosti atazanavirom (približno 75% sniženje površine ispod krivulje, maksimalne koncentracije C_{max} , i minimalne koncentracije C_{min}). Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije kompenzovalo djelovanje omeprazola na izloženost atazanavirom. Inhibitori protonske pumpe uključujući esomeprazol se ne bi smjeli primjenjivati istovremeno s atazanavirom. Povećavanje doze atazanavira do 400 mg nije nadoknadilo uticaj omeprazola na izloženost atazanavirom. Istovremena primjena omeprazola (20 mg jednom dnevno) sa atazanavirom 400mg/ritonaviro 100 mg kod zdravih dobrovoljaca rezultovala je smanjenjem izloženosti atazanavirom od otprilike 30% u poređenju sa izlaganjem pri primjeni atazanavira 300 mg/ritonavira 100 mg dnevno bez omeprazola 20 mg dnevno. Istovremena primjena omeprazola (40 mg dnevno) smanjila je srednji AUC, C_{max} i C_{min} nelfinavira za 36-39% i srednji AUC, C_{max} i C_{min} farmakološki aktivnog metabolita M8 za 75-92%. Zbog sličnih farmakodinamičkih efekata i farmakokinetičkih svojstava omeprazola i esomeprazola, istovremena primjena esomeprazola i atazanavira se ne preporučuje, a istovremena primjena esomeprazola i nelfinavira je kontraindikovana.

Za sakvinavir (istovremeno s ritonaviro 100 mg), zabilježena je povišen nivo u serumu (80-100%) prilikom istovremene primjene s omeprazolom (40 mg jednom dnevno). Liječenje s omeprazolom 20 mg jednom dnevno nije imalo uticaj na izloženost darunaviru (istovremeno s ritonaviro 100 mg) i amprenaviru (istovremeno s ritonaviro 100 mg). Liječenje esomeprazolom 20 mg jednom dnevno nije imalo uticaj na izloženost amprenaviru (istovremeno s ritonaviro 100 mg ili bez ritonavira). Liječenje s esomeprazolom 40 mg jednom dnevno nije imalo uticaj na izloženost lopinaviru (istovremeno s ritonaviro 100 mg).

Metotreksat

Pri istovremenoj primjeni sa PPI zabilježene su povećane vrijednosti metotreksata kod nekih bolesnika. U slučaju primjene velikih doza metotreksata potrebno je razmotriti mogućnost privremenog povlačenja esomeprazola.

Takrolimus

Prijavljeno je da istovremena primjena esomeprazola povećava nivo e takrolimusa u serumu. Potrebno je sprovoditi pojačano praćenje koncentracije takrolimusa i bubrežne funkcije (klirens kreatinina) i ako je potrebno, prilagoditi doziranje takrolimusa.

Lijekovikoji semetaboliziraju putem CYP2C19

Esomeprazol inhibira CYP2C19, glavni enzim metabolizma esomeprazola. Zbog toga, kod primjene esomeprazola u kombinaciji s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19, kao što su diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin i sl., koncentracija tih lijekova u plazmi se

može povećati, te može biti potrebno smanjenje doze. To se posebno treba uzeti u obzir kod propisivanja primjene esomeprazola po potrebi.

Diazepam

Istovremena peroralna primjena 30 mg esomeprazola dovodi do 45 % smanjenja klirensa CYP2C19 supstrata diazepam.

Fenitoin

Istovremena primjena 40 mg peroralnog esomeprazola dovodi do 13 % povećanja najnižeg nivoa fenitoina u plazmi pacijenta s epilepsijom. Prilikom uvođenja ili prekida primjene esomeprazola preporučuje se nadzor koncentracije fenitoina u plazmi.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednom dnevno) povećava maksimalnu koncentraciju (C_{max}) i površinu ispod krivulje (AUC) vorikonazola za 15%, odnosno 41%.

Cilostazol

Omeprazol, poput esomeprazola, djeluje kao inhibitor CYP2C19. Omeprazol primijenjen u dozama od 40 mg zdravim dobrovoljacima u ukrštenom ispitivanju povećao je C_{max} i AUC cilostazola za 18% odnosno 26%, a C_{max} i AUC jednog od njegovih aktivnih metabolita za 29% odnosno 69%.

Cisaprid

Kod zdravih dobrovoljaca je istovremena peroralna primjena 40 mg esomeprazola dovela do 32% povećanja površine ispod krivulje i 31% produženja poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), ali ne i značajnog porasta vršne koncentracije cisaprida u plazmi. Neznatno produženi QTc interval primjećen nakon primjene samog cisaprida, nije se više produživao kada se cisaprid davao u kombinaciji s esomeprazolom.

Varfarin

Istovremena peroralna primjena 40 mg esomeprazola kod pacijenata koji se liječe varfarinom, pokazala je tokom kliničkog ispitivanja da se vrijeme koagulacije kretalo u prihvatljivim okvirima. Međutim kod istovremene primjene ovih lijekova preporučuje se pažljivo praćenje na početku i kod prekida terapije s varfarinom ili drugim derivatima kumarina.

Klopidogrel

Rezultati ispitivanja sa zdravim dobrovoljcima pokazali su da postoji farmakokinetičko farmakodinamička (PK/PD) interakcija između klopidogrela (udarna doza od 300 mg/ doza održavanja od 75 mg/dan) i esomeprazola (40 mg na dan, peroralno) koja rezultira smanjenjem izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za prosječno 40% te smanjenjem maksimalne inhibicije (ADP-om inducirane) agregacije trombocita za prosječno 14%.

Kada se klopidogrel primjenjivao zajedno s fiksnom kombinacijom 20 mg esomeprazola i 81 mg acetilsalicilatne kiseline (ASK) u ispitivanju sa zdravim dobrovoljcima, zabilježeno je smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za prosječno 40% u usporedbi s primjenom samo klopidogrela. Međutim, maksimalni nivoi inhibicije (ADP-om inducirane) agregacije trombocita kod tih ispitanika bile su jednake u grupama koje su primale klopidogrel i klopidogrel + kombinovani lijek (esomeprazol + ASK).

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

Ispitani medicinski proizvodi bez klinički značajnih interakcija

Amoksicilin/kinidin

Esomeprazol nije imao klinički relevantnih djelovanja na farmakokinetiku amoksicilina ili kinidina.

Naproxenilirofekoksib

Rezultati kratkoročnih ispitivanja istovremene primjene esomeprazola i naproksena ili rofekoksiba nisu pružili dokaze o bilo kakvoj klinički relevantnoj farmakokinetičkoj interakciji.

Djelovanja drugih lijekova na farmakokinetiku esomeprazola

Medicinski proizvodi koji inhibiraju CYP2C19 i/ili CYP3A4

Esomeprazol se metabolizuje pomoću CYP2C19 i CYP3A4. Istovremena peroralna primjena esomeprazola i inhibitora CYP3A4, klaritromicina (500 mg dva puta dnevno), rezultira udvostručenjem izloženosti esomeprazolu. Istovremena primjena esomeprazola i kombinovanog inhibitora CYP2C19 i CYP3A4, može rezultirati još većoj izloženosti esomeprazolu, nego što je dvostruko povećanje.

Vorikonazol, koji je inhibitor CYP2C19 i CYP3A4 povećava površinu ispod krivulje koncentracija-vrijeme esomeprazola za 280%. Prilagodba doze esomeprazola nije uvijek potrebna ni u jednoj od ovih situacija. Ipak, prilagodbu doze treba razmotriti u pacijenata s teškim oštećenjem jetre, te ako je potrebna dugotrajna primjena lijeka.

Medicinski proizvodi koji indukuju CYP2C19 i/ili CYP3A4

Lijekovi za koje je poznato da indukuju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oba (kao što su rifampicin i gospina trava) mogu dovesti do smanjenog nivoa serumskog esomeprazola tako što povećavaju metabolizam esomeprazola.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija lijekova samo su se provodila kod odrasle populacije.

4.6. Upotreba u trudnoći i za vrijeme laktacije

Veoma malo podataka je dostupno koji govore o korištenju esomeprazola tokom trudnoće, te je stoga ovaj lijek u liječenju trudnica potrebno koristiti sa oprežnošću. Ispitivanja esomeprazola na životinjama ne ukazuju na direktne niti nedirektne štetna djelovanja u odnosu na embrionalni/fetalni razvoj. Ispitivanja racemične mješavine na životinjama ne ukazuju ni izravno ni neizravno na štetne učinke na trudnoću, porod ili postnatalni razvoj. Oprez je ipak potreban kad se ESSO propisuje trudnicama.

Ograničen broj podataka o trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoća) ne ukazuju na malformativnu ili fetoneonatalnu toksičnost esomeprazola. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na direktne ili indirektne štetne učinke obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3.).

Dojenje

Esomeprazol je lijek koji se ne smije koristiti tokom dojenja, zbog toga što nije poznato da li se izlučuje u majčino mlijeko.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama sa racemičnom mješavinom omeprazola, koji se oralno primjenjivao, nisu pokazala štetne učinke na plodnost.

4.7. Uticaj na psihofizičku sposobnost

Esomeprazol ima minorni uticaj na sposobnost upravljanja vozilima ili rukovanja sa mašinama. Neželjena dejstva kao što su ošamućenost (manje često) i zamagljen vid (rjetko) su prijavljena (pogledati dio 4.8). Ako se pacijentu javi navedeno, potrebno je izbjegavati vožnju ili rukovanje sa mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak siguronosnog profila

Glavobolja, bol u trbuhu, dijareja i mučnina su među onim neželjenim djelovanjima koja su se najčešće prijavljivala u kliničkim ispitivanjima (i takođe iz postmarketinške primjene). Takođe, siguronosi profil je sličan za različite formulacije, indikacije, starosne grupe i populacije pacijenata. Nisu utvrđena dozno zavisna neželjena djelovanja. U programu kliničkih ispitivanja s esomperazolom te u razdoblju nakon stavljanja u promet, utvrđene su ili se sumnjalo na dolje navedene nuspojave. Za nijednu nuspojavu nije utvrđena povezanost s dozom.

Nuspojave su klasifikovane prema čestalosti:

Vrlo česte ($\geq 1/10$)

Česte ($\geq 1/100$ i $< 1/10$)

Manje česte ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$)

Rijetke ($\geq 1/10000$ i $< 1/1000$)

Vrlo rijetke ($< 1/10000$), nije poznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Poremećajikrvi i limfnog sistema

Rijetki: leukopenija, trombocitopenija

Vrlo rijetki: agranulocitoza, pancitopenija.

Poremećajimunološkog sistema

Rijetki: hipersenzitivne reakcije, npr. groznica, angioedem i anafilaktičke reakcije i/ili šok.

Poremećajimetabolizmai prehrane

Manje česti: periferni edem

Rijetki: hiponatremija

Nepoznato: hipomagnezijemija (vidjeti dio 4.4); teška hipomagnezijemija može korelirati s hipokalcijemijom. Hipomagnezijemija može također biti povezana s hipokalijemijom.

Psihijatrijskiporemećaji

Manje česti: nesanica

Rijetki: agitacija, konfuzija, depresija

Vrlo rijetki: agresija, halucinacije.

Poremećajinervnog sistema

Česti: glavobolja

Manje česti: omaglica, parestezija, somnolencija

Rijetki: smetnje okusa.

Poremećajioka

Rijetki: zamućenje vida.

Poremećajiuhaialabirinta

Manje česti: vertigo

Poremećajidišnogsystema, prsištaisredoprsja

Rijetki: bronhospazam.

Poremećajiprobavnogsystema

Česti: bol u abdomenu, zatvor, proljev, nadutost, mučnina i/ili povraćanje

Manje česti: suha usta

Rijetki: stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza

Nepoznato: mikroskopski kolitis.

Poremećajijetrei žuči

Manje česti: povećanje jetrenih enzima

Rijetki: hepatitis sa ili bez žutice

Vrlo rijetki: zatajenje jetre, encefalopatija u pacijenata s već postojećom bolesti jetre.

Poremećajikožei potkožnogtkiva

Manje česti: dermatitis, pruritus, osip, urtikarija

Rijetki: alopecija, fotosenzitivnost

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

Nepoznato: subakutni kožni eritemski lupus (vidi poglavlje 4.4).

Poremećajimišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Manje česti: prijelom kuka, zapešća ili kralješnice (vidjeti dio 4.4)

Rijetki: artralgija, mialgija

Vrlo rijetki: slabost mišića.

Poremećajibubregai mokraćnog sistema

Vrlo rijetki: intersticijski nefritis, kod nekih bolesnika istovremeno je prijavljeno zatajenje bubrega.

Poremećajireproduktivnog sistema i dojki

Vrlo rijetki: ginekomastija.

Opšti poremećajireakcijenamjestuprimjene

Rijetki: slabost, pojačano znojenje.

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.

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

4.9. Predoziranje

Nisu zabilježeni slučajevi koji govore nešto više o namjernom predoziranju sa esomeprazolom. Peroralna primjena doze od 280 mg je dovela do pojave gastrointestinalnih smetnji i slabosti. Jednokratne peroralne doze od 80 mg esomeprazola nisu imale štetnih posljedica. 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 OSOBINE

5.1. Farmakodinamičke osobine

Farmakoterapeutska grupa: inhibitori protonske pumpe.

ATC: A02BC05

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

Mjesto mehanizam djelovanja

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

Učinak na izlučivanje želučane kiseline

Poslije peroralne primjene esomeprazola od 20 mg ili 40 mg, djelovanje počinje za jedan sat. Posle ponovljene primjene 20 mg esomeprazola jednom dnevno tokom 5 dana, srednje vršne vrijednosti izlučivanja kiseline nakon pentagastrične stimulacije smanjile su se za 90%. Mjerenje je izvršeno peti dan, 6-7 sati nakon primjene doze.

Nakon 5 dana peroralne primjene doze od 20 mg ili 40 mg esomeprazola, pH unutar želuca se zadržao na nivou višem od 4, prosječno između 13 i 17 sati, odnosno više od 24 sata kod pacijenata sa simptomima

GERB-a. Djelovanje je isto bez obzira daje li se esomeprazol peroralno ili intravenski. Udio pacijenata kojima se, uz esomeprazol od 20 mg, pH unutar želuca zadržao iznad 4 barem 8, 12, odnosno 16 sati, iznosio je 97%, 92% odnosno 56%.

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

Do zaliječenja refluksnog ezofagitisa s peroralnim esomeprazolom 40 mg dolazi nakon 4 sedmice u približno 78% pacijenata, a nakon 8 sedmica kod 93% pacijenata.

Liječenje esomeprazolom 20 mg u toku jedne sedmice dva puta dnevno i odgovarajućim antibioticima dovelo je do uspješne eradikacije *H. pylori* kod približno 90% pacijenata.

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

U randomizovanom, dvostruko slijepom, placebo kontrolisanom kliničkom ispitivanju, bolesnici s endoskopski potvrđenim peptičkim ulkusom karakterisanim kao Forrest Ia, Ib, IIa ili IIb (9%, 43%, 38% i 10%) su bili randomizovani u grupe 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 tijekom 30 minuta, nakon čega je primijenjena kontinuirana infuzija od 8 mg/h tijekom 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 grupi koja je primala esomeprazol u usporedbi s 10,3% bolesnika u grupi koja je primala placebo. U periodu od 30 dana nakon liječenja, ponovno krvarenje u skupini koja je primala esomeprazol se javilo u 7,7% bolesnika, a u skupini koja je primala placebo u 13,6% bolesnika.

Druga djelovanja povezana s inhibicijom kiseline

Tokom liječenja antisekretornim lijekovima, kao odgovor na smanjeno izlučivanje kiseline, rastu vrijednosti serumskog gastrina. Kromogranin A (CgA) također se povećava zbog smanjene želučane kiselosti. Povećane vrijednosti hromogranina A (CgA) mogu uticati na pretrage za neuroendokrine tumore. Literaturni podaci navode da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba obustaviti najmanje pet dana prije mjerenja CgA. Ukoliko se nivoi gastrina i CgA ne normaliziraju nakon 5 dana, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prestanka terapije sa esomeprazolom.

Povećani broj ECL (engl. enterochromaffin-like) stanica, što je možda povezano s povećanim vrijednostima serumskog gastrina, primijećen je kod nekih pacijenata tokom dugotrajnog liječenja esomeprazolom.

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

Smanjena želučana kiselost bilo kojeg uzroka, uključujući inhibitore protonske pumpe, povećava broj bakterija koje su inače normalno prisutne u probavnom traktu. Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do nešto povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija uzročnicima kao što su Salmonella i Campilobacter, te kod hospitalizovanih pacijenata sa Clostridium difficile.

U dvije studije s ranitidinom kao aktivnim usporednim lijekom, esomeprazol je pokazao veću djelotvornost u cijeljenju želučanog ulkusa u pacijenata koji su uzimali NSAR, uključujući selektivne NSAR za COX-2. U dvije studije s placebom kao usporednim studijskim pripravkom, esomeprazol je pokazao veću djelotvornost u prevenciji ulkusa želuca i dvanaesnika u pacijenata koji su uzimali NSAR (bolesnici > 60 godina i/ili pacijenti koji su već imali ulkus), uključujući selektivne NSAR za COX-2.

Pedijatrijskapopulacija

U ispitivanju pedijatrijskih pacijenata s GERD-om (<1 do 17 godina starosti) koji su primali dugotrajnu terapiju PPI, 61% djece razvilo je minorne stepene hiperplazije ECL ćelija bez poznatog kliničkog značaja, a nije bilo razvoja atrofičnog gastritisa ili karcinoidnih tumora.

5.2. Farmakokinetičke osobine

Apsorpcijai distribucija

Esomeprazol je acidolabilan i primjenjuje se peroralno kao gastrorezistentna 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 primjene. Apsolutna bioraspoloživost 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%.

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

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.

Metabolizamizlučivanje

Esomeprazol se u potpunosti metabolizira pomoću sistema citohroma 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.

Dolje navedeni pokazatelji odnose se uglavnom na farmakokinetiku u pojedinaca s funkcionalnim enzimom CYP2C19.

Ukupni klirens u plazmi iznosi oko 17 l/h nakon jednokratne doze te oko 9 l/h nakon opetovane primjene.

Poluvrijeme izlučivanja iz plazme iznosi oko 1,3 sata nakon ponovljenog uzimanja jednom na dan.

Ukupna izloženost lijeku (AUC) povećava se s ponovljenom primjenom esomeprazola. To povećanje ovisi o dozi i rezultira nelinearnim doza-AUC odnosom nakon opetovane primjene.

Ta ovisnost o dozi i vremenu nastaje zbog smanjenja metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa, vjerovatno uzrokovanog inhibicijom enzima CYP2C19 od strane esomeprazola i/ili njegovog sulfonskog metabolita.

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 ostatak se izlučuje u fecesu. Manje od 1%

ishodišnog lijeka nalazi se u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika esomeprazola je ispitivana u dozama do 40 mg dva puta dnevno. Područje ispod krivulje plazmatska koncentracija-vrijeme povećava se s ponovljenom primjenom esomeprazola. To povećanje ovisi o dozi i rezultuje povećanjem AUC većim od onog proporcionalnog dozi nakon ponovljene primjene. Ova ovisnost o vremenu i dozi je rezultat smanjenja metabolizma prvog prolaska i sistemskog klirensa vjerovatno uzrokovanog inhibicijom CYP2C19 enzima esomeprazolom i/ili njegovim sulfonskim metabolitom.

Posebneskupinebolesnika

Slabimetabolizatori

Približno 2,9±1,5% populacije ima funkcionalni manjak enzima CYP2C19 i nazivaju se osoba-ma sa sporim metabolizmom. U tih se osoba metabolizam esomeprazola vjerovatno uglavnom katalizira pomoću CYP3A4. Nakon opetovane peroralne primjene 40 mg esomeprazola jednom na dan, srednje vrijednosti ukupne izloženosti lijeku bile su gotovo 100% veće kod osoba sa sporim metabolizmom nego kod 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.

Starijapopulacija

Metabolizam esomeprazola nije bitno drugačiji kod starijih pacijenata (u dobi od 71-80 godina).

Adolescenti(12- 18 godina)

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

Polnapripadnost

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 očitovale nakon opetovane primjene jednom na dan. Ti nalazi nemaju uticaja na doziranje esomeprazola.

Narušenafunkcijaorgana

Oštećenjefunkcijejetre

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

Oštećenjefunkcijebubrega

Nisu provedena istraživanja kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega. Kako se bubrezima izlučuju metaboliti esomeprazola, ali ne i ishodišni sastojak, ne očekuje se promjena u metabolizmu esomeprazola u pacijenta s narušenom funkcijom bubrega.

5.3. Pretkliničke studije o bezbjednosti lijeka

Standardna neklinička ispitivanja toksičnosti jednokratne i ponovljene doze, embriofetalne toksičnosti i mutagenosti nisu otkrila bilo kakvu posebnu opasnost za ljude. Na štakorima se ispitivala karcinogenost s racemičnom mješavinom i rezultati su pokazali hiperplaziju i karcinoide želučanih ECL (enterochromaffin-like) stanica. Ta su gastrična djelovanja na štakorima bila rezultat izrazite hipergastrinemije, sekundarne pojave smanjenog stvaranja želučane kiseline i primijećeni su nakon dugotrajne primjene inhibitora izlučivanja želučane kiseline.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance:

- manitol
- saharoza
- dinatrijum hidrogen fosfat
- kalcijum karbonat
- hidroksipropil-metil celuloza
- cetilni alkohol
- natrijum metil paraben
- natrijum propil paraben.

Omotač: tvrda želatinozna kapsula.

6.2. Inkopatibilnosti

Nema poznatih inkopatibilnosti.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe 2 godine.

6.4. Specijalni zahtjevi čuvanja lijeka

ESSO kapsule čuvati na temperaturi do 25°C u originalnom pakovanju, izvan dohvata djece! Ne postoje specijalni zahtjevi čuvanja.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Kartonska kutija lijeka sa 14 kapsula od 20 mg esomeprazola u blister pakovanju.

Kartonska kutija lijeka sa 28 kapsula od 20 mg esomeprazola u blister pakovanju.

Kartonska kutija lijeka sa 14 kapsula od 40 mg esomeprazola u blister pakovanju.

Kartonska kutija lijeka sa 28 kapsula od 40 mg esomeprazola u blister pakovanju.

6.6. Specijalna upozorenja za odlaganje neupotrijebljenih lijekova ili otpadnih materija dobijenih iz lijekova

Postupak sa neupotrijebljenim lijekovima i otpadnim materijama dobijenih iz ovih lijekova vrši se prema propisima za rukovanje i odlaganje farmaceutskog otpada.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje uz ljekarski recept

7. PROIZVOĐAČ (administrativno sjedište)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

PROIZVOĐAČ GOTOVOG LIJEKA (mjesto puštanja lijeka u promet)

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

NOSILAC ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

ZADA Pharmaceuticals d.o.o., Donji Bistarac, Lukavac, Bosna i Hercegovina.

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O STAVLJANJU LIJEKA U PROMET:

Esso 14x20 mg 04-07.3-2-6894/16 od 24.03.2017.

Esso 28x20 mg 04-07.3-2-6895/16 od 24.03.2017.
Esso 14x40 mg 04-07.3-2-6896/16 od 24.03.2017.
Esso 28x40 mg 04-07.3-2-6893/16 od 24.03.2017.

9. DATUM POSLJEDNJE REVIZIJE TEKSTA:
Mart, 2017.