

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emanera kontrol 20 mg tvrde želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tvrda želučanootporna kapsula sadrži 20 mg esomeprazola (u obliku esomeprazolmagnezij dihidrata).

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

	20 mg tvrde želučanootporne kapsule
saharoza	28,46–32,56 mg

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tvrda želučanootporna kapsula

Tijelo i kapica su blago ružičaste boje; kapsule sadrže bijele do gotovo bijele pelete. Veličina kapsule: br. 3.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Emanera kontrol kapsule su indicirane za kratkotrajno liječenje simptoma refluksa (npr. žgaravice i regurgitacije želučane kiseline) u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Preporučena doza je 20 mg esomeprazola (jedna kapsula) na dan.

Za postizanje poboljšanja simptoma možda će biti potrebno uzimati kapsule tijekom 2-3 uzastopna dana. Liječenje traje najviše 2 tjedna. Kada se simptomi u potpunosti povuku, liječenje se mora prekinuti.

Ako se simptomi ne ublaže unutar 2 tjedna kontinuiranog liječenja, bolesnika treba uputiti da se obrati liječniku.

Posebne populacije

Bolesnici s oštećenjem funkcije bubrega

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega. Zbog ograničenog iskustva u bolesnika s teškom bubrežnom insuficijencijom, preporučuje se oprez u liječenju tih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Bolesnici s oštećenjem funkcije jetre

Nije potrebno prilagođavati dozu u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Međutim, bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre moraju se posavjetovati s liječnikom prije uzimanja lijeka Emanera kontrol (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Stariji bolesnici (≥65 godina)

Nije potrebno prilagođavati dozu u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Emanera kontrol u pedijatrijskoj populaciji ispod 18 godina starosti za indikaciju „kratkotrajnog liječenja simptoma refluksa (npr. žgaravice i regurgitacije želučane kiseline)“.

Način primjene

Kapsule treba progutati cijele s pola čaše vode. Kapsule se ne smiju žvakati niti drobiti. Alternativno, kapsule se također mogu otvoriti i pelete pomiješati u pola čaše negazirane vode. Ne smiju se koristiti nikakve druge tekućine jer može doći do otapanja želučanootporne ovojnice. Tekućinu s peletama treba popiti odmah ili unutar 30 minuta. Čašu treba isprati s pola čaše vode, a zatim tu vodu popiti. Pelete se ne smiju žvakati niti drobiti.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na esomeprazol, supstituirane benzimidazole ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Esomeprazol se ne smije primjenjivati istodobno s nelfinavirom (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Bolesnike treba uputiti da se obrate liječniku:

- u slučaju značajnog neplaniranog gubitka težine, opetovanog povraćanja, disfagije, hematemeze ili melene te kod sumnje na želučani ulkus ili postojanja želučanog ulkusa, potrebno je isključiti maligne bolesti, jer liječenje esomeprazolom može ublažiti simptome i odgoditi postavljanje dijagnoze.
- ako su prethodno operirani zbog želučanog ulkusa ili bili podvrgnuti kirurškom zahvatu na gastrointestinalnom traktu.
- ako primaju kontinuirano simptomatsko liječenje za indigestiju ili žgaravicu tijekom 4 tjedna ili dulje.
- ako imaju žuticu ili tešku bolest jetre.
- ako su stariji od 55 godina i imaju novonastale simptome ili su im se postojeći simptomi nedavno promijenili.

Bolesnici s dugotrajnim rekurentnim simptomima indigestije ili žgaravice moraju redovito odlaziti liječniku. Osobito bolesnici stariji od 55 godina koji svakodnevno uzimaju bezreceptne lijekove za indigestiju ili žgaravicu, moraju o tome obavijestiti svog ljekarnika ili liječnika.

Bolesnici ne smiju dugotrajno uzimati lijek Emanera kontrol u preventivne svrhe.

Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija, poput infekcija bakterijama *Salmonella* i *Campylobacter*, a u hospitaliziranih bolesnika i do moguće infekcije s *Clostridium difficile* (vidjeti dio 5.1).

Bolesnici se moraju posavjetovati s liječnikom prije nego uzmu ovaj lijek ako trebaju napraviti endoskopiju ili urea izdisajni test.

Kombinacija s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istodobna primjena esomeprazola i atazanavira (vidjeti dio 4.5). Ako se procijeni da je kombinacija atazanavira s inhibitorom protonske pumpe neizbježna, preporučuje se strogi klinički nadzor i povećanje doze atazanavira na 400 mg uz 100 mg ritonavira. Ne smije se prekoračiti doza esomeprazola od 20 mg.

Esomeprazol je inhibitor CYP2C19. Na početku i na kraju liječenja esomeprazolom treba u obzir uzeti mogućnost interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19. Primijećena je interakcija između klopidozola i esomeprazola. Nije utvrđen klinički značaj te interakcije. Treba izbjegavati primjenu esomeprazola s klopidozolom (vidjeti dio 4.5).

Bolesnici ne smiju istodobno uzimati neki drugi inhibitor protonske pumpe ili antagonist H₂ receptora.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena koncentracija kromogranina A (CgA) može utjecati na pretrage za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje lijekom Emanera kontrol potrebno je 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.

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

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 kontrol. Ako se nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tijekom liječenja drugim inhibitorom protonske pumpe.

Posebne informacije o nekim sastojcima

Emanera kontrol sadrži saharozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja fruktoze, malapsorpcijom glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po kapsuli, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Učinci esomeprazola na farmakokinetiku drugih lijekova

Budući da je esomeprazol jedan enantiomer omeprazola, uputno je dati podatke o interakcijama koje su prijavljene kod primjene omeprazola.

Inhibitori proteaze

Prijavljeno je da omeprazol ulazi u interakcije s nekim inhibitorima proteaze. Nisu uvijek poznati klinički značaj i mehanizmi u podlozi ovih interakcija. Povišenje želučanog pH tijekom liječenja omeprazolom može promijeniti apsorpciju inhibitora proteaze. Drugi mogući mehanizmi interakcije su putem inhibicije CYP2C19.

Kad su se davali zajedno s omeprazolom, zabilježene su niže serumske razine atazanavira i nelfinavira pa se istodobna primjena ne preporučuje. Istodobna primjena omeprazola (40 mg jedanput na dan) i 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira u zdravih dobrovoljaca dovela je do značajnog smanjenja izloženosti atazanaviru (smanjenje AUC-a, C_{max} i C_{min} za približno 75%). Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije kompenziralo učinak omeprazola na izloženost atazanaviru. Istodobna primjena omeprazola (20 mg jedanput na dan) i 400 mg atazanavira/100 mg ritonavira u zdravih dobrovoljaca dovela je do smanjenja izloženosti atazanaviru od približno 30% u usporedbi s izloženošću koja je

primijećena kod primjene 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira jedanput na dan bez omeprazola u dozi od 20 mg jedanput na dan. Istodobna primjena omeprazola (40 mg jedanput na dan) smanjila je prosječni AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$ nelfinavira za 36-39%, dok su prosječni AUC, $C_{\max}$ i $C_{\min}$ farmakološki aktivnog metabolita M8 bili smanjeni za 75-92%. S obzirom na slične farmakodinamičke učinke i farmakokinetička svojstva omeprazola i esomeprazola, istodobna primjena esomeprazola i atazanavira se ne preporučuje, a istodobna primjena esomeprazola i nelfinavira je kontraindicirana (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Kod istodobne primjene omeprazola (40 mg jedanput na dan) i sakvinavira (primijenjenog zajedno s ritonaviirom), zabilježene su povišene razine sakvinavira u serumu (80-100%). Liječenje omeprazolom u dozi od 20 mg jedanput na dan nije utjecalo na izloženost darunaviru (primijenjenim zajedno s ritonaviirom) niti amprenaviru (primijenjenim zajedno s ritonaviirom).

Liječenje esomeprazolom u dozi od 20 mg jedanput na dan nije utjecalo na izloženost amprenaviru (primijenjenim zajedno s ritonaviirom ili bez njega). Liječenje omeprazolom u dozi od 40 mg jedanput na dan nije utjecalo na izloženost lopinaviru (primijenjenim zajedno s ritonaviirom).

Metotreksat

U nekih su bolesnika prijavljene povišene koncentracije metotreksata kod istodobne primjene s inhibitorima protonske pumpe. U slučaju primjene visokih doza metotreksata možda će trebati razmotriti privremeni prekid liječenja esomeprazolom.

Takrolimus

Prijavljeno je da istodobna primjena esomeprazola dovodi do povišenih koncentracija takrolimusa u serumu. Potrebno je pojačano praćenje koncentracija takrolimusa kao i bubrežne funkcije (klirensa kreatinina) te po potrebi prilagodba doze takrolimusa.

Lijekovi čija apsorpcija ovisi o pH

Supresija želučane kiseline tijekom liječenja esomeprazolom i drugim inhibitorima protonske pumpe može smanjiti ili povećati apsorpciju lijekova kod kojih ona ovisi o pH. Tijekom liječenja esomeprazolom apsorpcija lijekova uzimanih peroralno, poput ketokonazola, itrakonazola i erlotiniba, može se smanjiti, a apsorpcija digoksina povećati.

Istodobna primjena omeprazola (20 mg na dan) i digoksina u zdravih ispitanika povećala je bioraspoloživost digoksina za 10% (do 30% u dva od deset ispitanika). Rijetko je prijavljena toksičnost digoksina. Međutim, neophodan je oprez kod primjene visokih doza esomeprazola u starijih bolesnika. U tom slučaju treba pojačati nadzor nad terapijskim učincima digoksina.

Lijekovi koji se metaboliziraju putem CYP2C19

Esomeprazol inhibira CYP2C19, glavni enzim koji metabolizira esomeprazol. Stoga, kada se esomeprazol kombinira s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19, kao što su varfarin, fenitoin, citalopram, imipramin, klomipramin, diazepam itd., može doći do povećanja plazmatske koncentracije navedenih lijekova te može biti potrebno smanjiti dozu navedenih lijekova. U slučaju klopidogetrela, predlijeka koji se pretvara u aktivni metabolit posredstvom CYP2C19, koncentracije aktivnog metabolita u plazmi mogu biti snižene.

Varfarin

U jednom je kliničkom ispitivanju istodobna primjena 40 mg esomeprazola u bolesnika liječenih varfarinom pokazala da su vremena koagulacije unutar prihvatljivoga raspona. Međutim, nakon stavljanja lijeka u promet, kod istodobnoga su liječenja prijavljeni izolirani klinički značajni slučajevi povećanoga INR-a. Preporučuje se nadzor kada se liječenje esomeprazolom započinje ili prekida istodobno s liječenjem varfarinom ili drugim kumarinskim derivatima.

Klopidogetrel

Rezultati ispitivanja u zdravih ispitanika pokazali su da postoji farmakokinetička (PK)/farmakodinamička (PD) interakcija između klopidogetrela (udarna doza od 300 mg/doza održavanja od 75 mg na dan) i esomeprazola (40 mg peroralno na dan), koja smanjuje izloženost

aktivnom metabolitu klopidozola za prosječno 40%, a maksimalnu inhibiciju agregacije trombocita (potaknute ADP-om) smanjuje za prosječno 14%.

U ispitivanju u zdravih ispitanika primijećeno je smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu od gotovo 40% kada se uz klopidozol davala fiksna kombinacija 20 mg esomeprazola + 81 mg acetilsalicilatne kiseline u usporedbi s primjenom samo klopidozola. Međutim, maksimalne razine inhibicije agregacije trombocita (potaknute ADP-om) u tih ispitanika bile su jednake u obje skupine.

I u opservacijskim i u kliničkim ispitivanjima prijavljeni su neujednačeni podaci o kliničkom značaju ove PK/PD interakcije u smislu ozbiljnih kardiovaskularnih događaja. Kao mjeru opreza treba izbjegavati istodobno uzimanje esomeprazola i klopidozola.

Fenitoin

Istodobna primjena 40 mg esomeprazola povećala je za 13% najnižu koncentraciju fenitoina u plazmi u bolesnika s epilepsijom. Preporučuje se nadzirati koncentracije fenitoina u plazmi kada se uvodi ili prekida liječenje esomeprazolom.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jedanput na dan) je povećao C_{max} vorikonazola (supstrata CYP2C19) za 15%, a njegov AUC_t za 41%.

Cilostazol

Omeprazol, kao i esomeprazol, djeluje kao inhibitor CYP2C19. U ukriženom je ispitivanju primjena omeprazola u dozi od 40 mg u zdravih ispitanika povećala C_{max} cilostazola za 18%, a njegov AUC za 26% te C_{max} jednoga od aktivnih metabolita cilostazola za 29%, a njegov AUC za 69%.

Cisaprid

U zdravih je dobrovoljaca istodobna primjena 40 mg esomeprazola rezultirala povećanjem površine ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi (AUC) cisaprida za 32% i produljenjem poluvremena njegove eliminacije ($t_{1/2}$) za 31%, no ne i značajnim povećanjem vršnih koncentracija cisaprida u plazmi. Blago produljeni QTc-interval primijećen nakon primjene samog cisaprida nije se dodatno produljio kad je cisaprid primijenjen u kombinaciji s esomeprazolom.

Diazepam

Istodobna primjena 30 mg esomeprazola uzrokovala je 45% manji klirens diazepam, supstrata CYP2C19.

Ispitivani lijekovi kod kojih ne dolazi do klinički značajne interakcije

Amoksisilin i kinidin

Pokazalo se da esomeprazol nema klinički značajnih učinaka na farmakokinetiku amoksisilina ni kinidina.

Naproksen ili rofekoksib

U ispitivanjima u kojima se ocjenjivala istodobna primjena esomeprazola s naproksenom ili rofekoksibom nisu utvrđene klinički značajne farmakokinetičke interakcije tijekom kratkoročnih kliničkih ispitivanja.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku esomeprazola

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 i/ili CYP3A4

Esomeprazol se metabolizira putem CYP2C19 i CYP3A4. Istodobna primjena esomeprazola i inhibitora CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvaput na dan), udvostručila je izloženost (AUC) esomeprazolu. Istodobna primjena esomeprazola i kombiniranog inhibitora CYP2C19 i CYP3A4 može više nego dvostruko povećati izloženost esomeprazolu. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, vorikonazol, povećao je AUC_t omeprazola za 280%. Niti u jednom od tih slučajeva obično nije potrebno prilagođavati dozu esomeprazola. Međutim, prilagodbu doze treba razmotriti u bolesnika s teškim oštećenjem jetre i u slučajevima kada je indicirano dugotrajno liječenje.

Lijekovi koji induciraju CYP2C19 i/ili CYP3A4

Lijekovi za koje se zna da induciraju CYP2C19, CYP3A4 ili oba izoenzima (poput rifampicina i gospine trave (*Hypericum perforatum*)) mogu povećati metabolizam esomeprazola i tako smanjiti njegovu koncentraciju u serumu.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Umjerena količina podataka o primjeni u trudnica (između 300-1000 ishoda trudnoće) pokazuje da esomeprazol ne uzrokuje malformacije niti feto/neonatalnu toksičnost.

Istraživanja na životinjama ne ukazuju na izravan ili neizravan štetni učinak na reprodukciju (vidjeti dio 5.3).

Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Emanera kontrol tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se esomeprazol/njegovi metaboliti u majčino mlijeko. Nema dovoljno podataka o učincima esomeprazola na novorođenčad/dojenčad. Esomeprazol se ne smije primjenjivati tijekom dojenja.

Plodnost

Istraživanja na životinjama u kojima se ispitivala peroralno primijenjena racemična smjesa omeprazola nisu ukazala na učinke povezane s plodnošću.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Esomeprazol slabo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nuspojave poput omaglice i smetnji vida javljaju se manje često (vidjeti dio 4.8). Ako do toga dođe, bolesnici ne smiju upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Glavobolja, bol u abdomenu, proljev i mučnina neke su od najčešće prijavljenih nuspojava u kliničkim ispitivanjima (i nakon stavljanja lijeka u promet). Osim toga, sigurnosni profil sličan je za različite formulacije, indikacije za liječenje, dobne skupine i populacije bolesnika. Nisu primijećene nuspojave ovisne o dozi.

Tablični prikaz nuspojava

Sljedeće su nuspojave utvrđene ili se na njih posumnjalo u programu kliničkih ispitivanja esomeprazola te nakon stavljanja lijeka u promet. Nuspojave su prikazane prema MedDRA klasifikaciji i kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

	Često	Manje često	Rijetko	Vrlo rijetko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnog sustava			leukopenija, trombocitopenija	agranulocitoza, pancitopenija	
Poremećaji imunološkog sustava			reakcije preosjetljivosti, npr. vrućica, angioedem i anafilaktička reakcija/šok		

H A L M E D
17 - 09 - 2024
O D O B R E N O

Poremećaji metabolizma i prehrane		periferni edem	hiponatrijemija		hipomagnezijemija; teška hipomagnezijemija može biti povezana s hipokalcijemijom; hipomagnezijemija također može dovesti do hipokalijemije
Psijijatrijski poremećaji		nesanica	agitacija, konfuzija, depresija	agresivnost, halucinacije	
Poremećaji živčanog sustava	glavobolja	omaglica, parestezije, somnolencija	poremećaj okusa		
Poremećaji oka			zamagljen vid		
Poremećaji uha i labirinta		vrtoglavica			
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja			bronhospazam		
Poremećaji probavnog sustava	bol u abdomenu, konstipacija, proljev, flatulencija, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlijezda želuca (dobroćudni)	suha usta	stomatitis, kandidijaza u gastrointestinalnom traktu		mikroskopski kolitis
Poremećaji jetre i žuči		povišene vrijednosti jetrenih enzima	hepatitis sa žuticom ili bez nje	zatajenje jetre, hepatička encefalopatija u bolesnika s postojećom bolešću jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis, pruritus, osip urtikarija	alopecija, fotoosjetljivost	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)	subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva			artralgija, mialgija	mišićna slabost	
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava				intersticijski nefritis	

HALMED

17 - 09 - 2024

ODOBRENO

Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki				ginekomastija	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene			malaksalost, pojačano znojenje		

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Dosadašnje iskustvo s namjernim predoziranjem je vrlo oskudno. Simptomi opisani kod primjene 280 mg esomeprazola bili su gastrointestinalni simptomi i slabost. Pojedinačne doze od 80 mg esomeprazola nisu uzrokovale simptome. Nije poznat specifičan protulijek. Esomeprazol se u velikoj mjeri veže na proteine u plazmi pa se stoga teško uklanja dijalizom. Liječenje treba biti simptomatsko i treba primijeniti opće suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Lijekovi za poremećaje kiselosti, inhibitori protonske pumpe, ATK oznaka: A02BC05.

Esomeprazol je S-izomer omeprazola i smanjuje lučenje želučane kiseline specifičnim ciljanim mehanizmom djelovanja. Specifični je inhibitor protonske pumpe u parijetalnim stanicama. Oba izomera omeprazola, R-izomer i S-izomer, imaju sličnu farmakodinamičku aktivnost.

Mehanizam djelovanja

Esomeprazol je slaba lužina koja se koncentrira i pretvara u aktivni oblik u izrazito kiselom okruženju sekretornih kanalića unutar parijetalnih stanica gdje inhibira djelovanje H⁺K⁺-ATP-aze (protone pumpe) te inhibira i bazalno i stimulirano lučenje kiseline.

Farmakodinamički učinci

Nakon peroralne primjene 20 mg ili 40 mg esomeprazola djelovanje započinje unutar jednoga sata. Nakon višekratne primjene 20 mg esomeprazola jednom na dan tijekom pet dana, prosječne vršne vrijednosti lučenja kiseline nakon stimulacije pentagastrinom smanjile su se za 90%, mjereno petoga dana 6-7 sati nakon uzimanja doze.

U simptomatskih bolesnika s gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB) je nakon pet dana peroralne primjene doze od 20 mg esomeprazola unutarželučani pH u razdoblju od 24 sata održan iznad vrijednosti 4 tijekom prosječno 13 sati, a uz dozu od 40 mg tijekom prosječno 17 sati. Udio bolesnika u kojih je uz esomeprazol u dozi od 20 mg unutarželučani pH održan iznad vrijednosti 4 tijekom najmanje 8, 12 odnosno 16 sati iznosio je 76%, 54% odnosno 24%. Za esomeprazol u dozi od 40 mg odgovarajući udjeli bili su 97%, 92% odnosno 56%.

Kad se AUC koristio kao zamjenski pokazatelj koncentracije u plazmi, pokazalo se da postoji veza između inhibicije lučenja kiseline i izloženosti lijeku.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiseline. Povišena razina CgA može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore.

Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da liječenje inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 tjedna prije mjerenja CgA. Time se omogućuje da se razine CgA koje mogu biti lažno povišene nakon liječenja inhibitorom protonske pumpe vrate unutar referentnih vrijednosti.

Tijekom dugotrajnog liječenja esomeprazolom u nekih je bolesnika primijećen povećan broj stanica nalik na enterokromafine stanice, što bi mogla biti posljedica povišene koncentracije gastrina u serumu.

Ako se kiselost u želucu smanji zbog bilo kojeg uzroka, uključujući i inhibitore protonske pumpe, u želucu se povećava broj bakterija koje su i inače prisutne u probavnom sustavu. Liječenje inhibitorima protonske pumpe može dovesti do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija, poput infekcija bakterijama *Salmonella* i *Campylobacter*, a u hospitaliziranih bolesnika i do moguće infekcije bakterijom *Clostridium difficile*.

Klinička djelotvornost

Dokazano je da 20 mg esomeprazola učinkovito liječi čestu žgaravicu u bolesnika koji su primili jednu dozu tijekom 24 sata tijekom 2 tjedna. U dva multicentrična, randomizirana, dvostruko slijepa, placebom kontrolirana pivotalna ispitivanja, 234 ispitanika s nedavnim učestalim žgaravicama u anamnezi liječena su esomeprazolom u dozi od 20 mg tijekom 4 tjedna. Simptomi povezani s refluksom želučane kiseline (poput žgaravice i regurgitacije kiseline) ocijenjeni su retrospektivno tijekom razdoblja od 24 sata. U oba je ispitivanja esomeprazol u dozi od 20 mg postigao značajno bolje rezultate u usporedbi s placebom u primarnoj mjeri ishoda, potpunom povlačenju žgaravice što se definira kao izostanak epizode žgaravice tijekom posljednjih 7 dana prije završnog posjeta (33,9%-41,6% u odnosu na 11,9-13,7% u bolesnika koji su primali placebo, $p < 0,001$). Sekundarna mjera ishoda potpunog povlačenja žgaravice definirana kao izostanak žgaravice na bolesnikovoj kartici tijekom posljednjih 7 uzastopnih dana bila je statistički značajna i u 1. tjednu (10,0%-15,2% u odnosu na 0,9%-2,4% u bolesnika koji su primali placebo, $p = 0,014$, $p < 0,001$) i u 2. tjednu (25,2%-35,7% u odnosu na 3,4%-9,0% u bolesnika koji su primali placebo, $p < 0,001$).

Druge sekundarne mjere ishoda podržavale su primarne, uključujući osjećaj olakšanja bez žgaravice u 1. tjednu i 2. tjednu te postotak 24-satnih dana bez žgaravice u 1. tjednu i 2. tjednu, prosječnu težinu žgaravice u 1. tjednu i 2. tjednu i vrijeme do početnog i održanog povlačenja žgaravice tijekom razdoblja od 24 sata te tijekom noći, u usporedbi s placebom. Približno 78% ispitanika liječenih s 20 mg esomeprazola prijavilo je prvo povlačenje žgaravice unutar prvoga tjedna liječenja u usporedbi s 52-58% bolesnika koji su primali placebo. Vrijeme do održivog povlačenja žgaravice definirano kao 7 uzastopnih dana nakon prvog bilježenja žgaravice bilo je značajno kraće u skupini koja je primala esomeprazol 20 mg (39,7%-48,7% do 14. dana u odnosu na 11,0%-20,2% u bolesnika koji su primali placebo). Medijan vremena do prvog povlačenja noćne žgaravice iznosio je 1 dan što je statistički značajno u usporedbi s placebom u jednom ispitivanju ($p = 0,048$) te se značajno približava u drugom ($p = 0,069$). U svim su vremenskim razdobljima ispitanici imali približno 80% noći bez žgaravice, a do drugog tjedna svakog kliničkog ispitivanja bez žgaravice je prošlo 90% noći u usporedbi sa 72,4-78,3% za placebo. Ispitivačeve procjene povlačenja žgaravice bile su dosljedne ispitanikovim procjenama pokazujući statistički značajne razlike između esomeprazola (34,7%-41,8%) u usporedbi s placebom (8,0%-11,4%). Ispitivači su također pronašli da je esomeprazol značajno djelotvorniji od placeba u liječenju regurgitacije kiseline (58,5%-63,6% u odnosu na 28,3%-37,4% u bolesnika koji su primali placebo) tijekom procjene u 2. tjednu.

Nakon procjene cjelokupnog liječenja (engl. *Overall Treatment Evaluation*, OTE) poboljšanje stanja u 2. tjednu prijavilo je 78,0-80,7% bolesnika koji su primali esomeprazol 20 mg u usporedbi sa 72,4-78,3 bolesnika koji su primali placebo. Većina njih ocijenila je tu promjenu važnom ili iznimno važnom za obavljanje njihovih svakodnevnih aktivnosti (79-86% u 2. tjednu).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Esomeprazol je nestabilan u kiselom mediju, te se stoga peroralno primjenjuje u obliku želučanootpornih granula. Pretvaranje u R-izomer *in vivo* je zanemarivo. Apsorpcija esomeprazola je brza, a vršne koncentracije u plazmi postižu se približno 1-2 sata nakon primjene. Apsolutna bioraspoloživost nakon jedne doze od 40 mg iznosi 64%, a povećava se na 89% nakon višekratne primjene jedanput na dan. Za dozu od 20 mg esomeprazola odgovarajuće vrijednosti bioraspoloživosti su 50% odnosno 68%. Istodobno uzimanje hrane odgađa i smanjuje apsorpciju esomeprazola iako to ne utječe značajno na djelovanje esomeprazola na kiselost u želucu.

Distribucija

Pravidni volumen raspodjele u stanju dinamičke ravnoteže u zdravih ispitanika iznosi otprilike 0,22 l/kg tjelesne težine. Za proteine u plazmi veže se 97% esomeprazola.

Biotransformacija

Esomeprazol se u potpunosti metabolizira sustavom citokroma P450 (CYP). Glavni dio metabolizma esomeprazola ovisi o polimorfno izraženom CYP2C19, koji je odgovoran za stvaranje hidroksi- i dezmetilnih metabolita esomeprazola. Ostatak ovisi o drugoj specifičnoj izoformi, CYP3A4, odgovornoj za stvaranje esomeprazolsulfona, glavnog metabolita u plazmi.

Eliminacija

Niže navedeni parametri većinom odražavaju farmakokinetiku u osoba u kojih je funkcionalan enzim CYP2C19, tj. koje su brzi metabolizatori.

Ukupan klirens esomeprazola iz plazme iznosi oko 17 l/h nakon jedne doze i oko 9 l/h nakon ponovljene primjene. Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 1,3 sata nakon višekratne primjene jedanput na dan. Esomeprazol se u potpunosti eliminira iz plazme između dviju doza i nije sklon akumulaciji kod primjene jedanput na dan. Glavni metaboliti esomeprazola ne utječu na lučenje želučane kiseline. Gotovo 80% peroralne doze esomeprazola izlučuje se u urinu u obliku metabolita, a ostatak fecesom. U urinu se pojavljuje manje od 1% ishodišnog spoja.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika esomeprazola ispitivana je u dozama do 40 mg dvaput na dan. Površina ispod krivulje koncentracija-vrijeme u plazmi povećava se s ponovljenom primjenom esomeprazola. To je povećanje ovisno o dozi, a nakon ponovljene primjene dovodi do povećanja AUC-a koje je veće od povećanja proporcionalnog dozi. Ova ovisnost o vremenu i dozi nastaje zbog smanjenog metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa, što je vjerojatno uzrokovano inhibicijom enzima CYP2C19 esomeprazolom i/ili njegovim sulfonskim metabolitom.

Posebne populacije bolesnika

Spori metabolizatori

Približno 2,9±1,5% populacije nema funkcionalan enzim CYP2C19 te ih se naziva sporim metabolizatorima. U tih se osoba metabolizam esomeprazola vjerojatno katalizira putem CYP3A4. Nakon višekratne primjene doze od 40 mg esomeprazola jedanput na dan prosječna vrijednost površine ispod krivulje bila je otprilike 100% veća u sporih metabolizatora nego u ispitanika u kojih je enzim CYP2C19 funkcionalan (brzi metabolizatori). Prosječne vrijednosti vršne koncentracije u plazmi bile su 60% više.

Ovi nalazi nemaju utjecaja na doziranje esomeprazola.

Spol

Nakon jednokratne doze od 40 mg esomeprazola prosječna vrijednost površine ispod krivulje je približno 30% veća u žena nego u muškaraca. Nakon višekratne primjene jedanput na dan nisu primijećene razlike između spolova. Ovi nalazi nemaju utjecaja na doziranje esomeprazola.

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam esomeprazola u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre može biti poremećen. U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre metabolizam esomeprazola je smanjen, što dovodi do udvostručenja površine ispod krivulje. Stoga se u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre ne smije prekoračiti maksimalna dnevna doza od 20 mg. Ni esomeprazol ni njegovi glavni metaboliti nisu skloni kumulaciji kod primjene jedanput na dan.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena ispitivanja esomeprazola u bolesnika s oslabljenom funkcijom bubrega. Budući da su bubrezi odgovorni za izlučivanje metabolita esomeprazola, ali ne i za eliminaciju ishodišnog spoja, ne očekuje se promjena u metabolizmu esomeprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Starije osobe (≥ 65 godina)

Metabolizam esomeprazola nije značajno drugačiji u starijih ispitanika (71-80 godina).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti te reproduktivne i razvojne toksičnosti.

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnima razinama izloženosti u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu, bile su sljedeće:

Ispitivanja kancerogenosti na štakorima uz primjenu racemične smjese ukazala su na hiperplaziju želučanih stanica nalik na enterokromafine stanice i karcinoide. Ove promjene su rezultat trajne izrazite hipergastrinemije koja je posljedica smanjenog lučenja želučane kiseline, a primijećene su nakon dugotrajne primjene inhibitora lučenja želučane kiseline u štakora.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Pelete u jezgri kapsule:

Šećerne kuglice (saharoza i kukuruzni škrob)

Povidon K30

Natrijev laurilsulfat

Poli(vinilni alkohol)

Titanijev dioksid (E171)

Makrogol 6000

Makrogol 3000

Talk (E553b)

Magnezijev subkarbonat, teški

Polisorbat 80 (E433)

Metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer 1:1, 30-postotna disperzija

Ovojnica kapsule:

Želatina

Titanijev dioksid (E171)

Željezov oksid, crveni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

H A L M E D

17 - 09 - 2024

O D O B R E N O

6.3 Rok valjanosti

2 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Blister pakiranje koje se sastoji od OPA/Al/PE + DES film/Al folije

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Blister pakiranje koje se sastoji od OPA/Al/PVC/Al folije

Ne čuvati na temperaturi iznad 30°C.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blister pakiranja koja se sastoje od hladno oblikovanog OPA/Al/PE + DES film/Al folije: 7 i 14 tvrdih želučanootpornih kapsula, u kutiji.

Blister pakiranja koja se sastoje od OPA/Al/PVC/Al folije: 7 i 14 tvrdih želučanootpornih kapsula, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva za zbrinjavanje.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal valja zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10000 Zagreb

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-381026460

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. rujna 2024. / -

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

-