

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Emanera 20 mg želučanootporne kapsule

Emanera 40 mg želučanootporne kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Svaka želučanootporna kapsula sadrži 20 mg ili 40 mg esomeprazola u obliku esomeprazolmagnezij dihidrata.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom:

| | 20 mg želučanootporne kapsule | 40 mg želučanootporne kapsule |
|----------|-------------------------------|-------------------------------|
| saharoza | 28,464–32,556 mg | 56,928–65,111 mg |

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Želučanootporna kapsula.

20 mg želučanootporne kapsule: tijelo i kapa kapsule su blago ružičaste boje. Sadržaj kapsule čine pelete bijele do gotovo bijele boje.

40 mg želučanootporne kapsule: 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,
- dugotrajno liječenje bolesnika sa zacijeljenim ezofagitisom kako bi se spriječio povrat bolesti,
- simptomatsko liječenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

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

- liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *Helicobacter pylori*,
- prevenciju recidiva peptičkog ulkusa u bolesnika kojima je ulkus povezan s *Helicobacter pylori*.

Bolesnike kojima je potrebna trajna terapija nesteroidnim antireumeticima (NSAR)

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

Produljeno liječenje nakon intravenski inducirane prevencije ponovnog krvarenja peptičkih ulkusa.

Liječenje Zollinger Ellisonova sindroma.

Adolescenti u dobi od 12 i više godina

Gastroezofagealna refluksna bolest (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

Doziranje

Odrasli

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

Liječenje erozivnog refluksnog ezofagitisa

- 40 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna.

Bolesnicima u kojih ezofagitis nije zacijeljen ili koji imaju perzistirajuće simptome preporučuje se još 4 tjedna liječenja.

Dugotrajno liječenje bolesnika sa zacijeljenim 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 tjedna ne postigne kontrola simptoma, bolesnika treba poslati na daljnja ispitivanja. Kad simptomi nestanu, daljnja kontrola postiže se uzimanjem 20 mg jednom dnevno. Također se može, kada je potrebno, uvesti režim doziranja „prema potrebi“ s 20 mgesomeprazola jednom dnevno. Bolesnicima koji uzimaju nesteroidne antireumatike, a u kojih postoji rizik od nastanka želučanog i duodenalnog ulkusa, ne preporučuje se kontrola simptoma primjenomesomeprazola po potrebi.

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

*Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovanog s *Helicobacter pylori**

*Prevencija recidiva peptičkog ulkusa u bolesnika u kojih je bolest povezana s *Helicobacter pylori**

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

Bolesnici kojima je potrebna trajna terapija nesteroidnim antireumaticima (NSAR)

Cijeljenje želučanog ulkusa povezanog s uzimanjem NSAR

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

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

- 20 mg jednom dnevno.

Produljeno liječenje nakon intravenski inducirane prevencije ponovnog krvarenja peptičkih ulkusa

- 40 mg jednom dnevno tijekom 4 tjedna nakon intravenske prevencije ponovnog krvarenja peptičkih ulkusa.

Liječenje Zollinger Ellisonova 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, u većine bolesnika kontrola bolesti se postiže dozom od 80 do 160 mgesomeprazola dnevno.

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

Posebne skupine bolesnika

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagodba doze nije potrebna u bolesnika s oštećenom 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 u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre 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 tijekom 4 tjedna.

Bolesnicima u kojih ezofagitis nije zacijeljen ili koji imaju perzistirajuće simptome preporučuje se još 4 tjedna liječenja.

Dugotrajno liječenje bolesnika sa zacijeljenim 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 tjedna ne postigne kontrola simptoma, bolesnika treba poslati na daljnja ispitivanja. Kad simptomi nestanu, daljnja kontrola postiže se uzimanjem 20 mg jednom dnevno.

Liječenje duodenalnog ulkusa uzrokovano 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 tvari. Liječenje treba nadzirati liječnik specijalist.

Preporuka za doziranje je:

| Težina | Doziranje |
|------------|---|
| 30 – 40 kg | Kombinacija s 2 antibiotika: Emanera 20 mg, amoksisicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg tjelesne težine - sve treba primijeniti zajedno dva puta dnevno tijekom jednog tjedna. |
| > 40 kg | Kombinacija s 2 antibiotika: Emanera 20 mg, amoksisicilin 1 g i klaritromicin 500 mg - sve treba primijeniti zajedno dva puta dnevno tijekom jednog tjedna. |

Djeca mlađa od 12 godina

Emanera se ne smije davati djeci mlađoj od 12 godina.

Način primjene

Kapsule se moraju progutati cijele s tekućinom. Kapsule se ne smiju žvakati ili pregristi. Ne smije se jesti kapsula 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 (zrncima) treba popiti odmah ili najkasnije tijekom 30 minuta. Čašu potom treba ponovno napuniti do pola vodom, isprati stjenke i popiti sadržaj.

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.

Upute za pripremu i primjenu vidjeti u dijelu 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar, esomeprazol, na druge 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

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

Dugotrajna primjena

Bolesnici na dugotrajnom liječenju (osobito 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 liječniku ako simptomi koje imaju promijene karakter.

*Eradikacija *Helicobacter pylori**

Kada se esomeprazol propisuje za eradikaciju *Helicobacter pylori*, moraju se razmotriti moguće interakcije svih sastavnica tzv. trojne terapije. Klaritromicin je potentan inhibitor CYP3A4, pa se kontraindikacije i interakcije klaritromicina moraju razmotriti kada se trojna terapija propisuje bolesnicima koji istodobno uzimaju druge lijekove koji se metaboliziraju putem CYP3A4, kao što je primjerice, 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 hipoklorhidrije ili aklorhidrije. To treba uzeti u obzir u bolesnika sa smanjenom tjelesnom rezervom ili faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B₁₂ koji su na dugotrajnoj terapiji.

Hipomagnezijemija

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

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

Rizik od prijeloma

Inhibitori protonske pumpe, osobito ako se primjenjuju u visokim dozama i dugotrajno (>1 godine), mogu malo povećati rizik od prijeloma kuka, zapešća i kralješnice, pretežno u 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.

Kombinacije s drugim lijekovima

Ne preporučuje se istodobna 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, potrebno je razmotriti mogućnost interakcija s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP2C19. Primijećena je interakcija između klopidozola i esomeprazola (vidjeti dio 4.5.). Klinički značaj ove interakcije je nejasan. Kao mjeru predostrožnosti, treba izbjegavati istodobnu primjenu esomeprazola i klopidozola.

Kad se propisuje uzimanje esomeprazola prema potrebi, moraju se, zbog fluktuirajuće koncentracije esomeprazola u plazmi, uzeti u obzir implikacije na interakcije s drugim lijekovima (vidjeti dio 4.5.).

Teške kožne reakcije

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eritema multiforme (EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), povezane s primjenom esomeprazola, prijavljene su vrlo rijetko.

Bolesnike treba upozoriti na znakove i simptome ozbiljne kožne reakcije (EM/SJS/TEN/DRESS) te ih uputiti da na pojavu indikativnih znakova ili simptoma odmah potraže liječničku pomoć.

Kod pojave znakova i simptoma teške kožne reakcije primjenu esomeprazola treba hitno prekinuti i započeti s dodatnim medicinskim praćenjem, prema potrebi.

Esomeprazol se ne smije ponovno primijeniti u bolesnika u kojih je zabilježen EM/SJS/TEN/DRESS.

Interferencija s laboratorijskim testovima

Povišena razina kromogranina A (CgA) može interferirati s pretragama za neuroendokrine tumore. Kako bi se izbjegla ova interferencija, liječenje Emanerom potrebno je prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja razine 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.

Saharoza

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

Natrij

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

Učinci esomeprazola na farmakokinetiku drugih lijekova

Inhibitori proteaze

Zabilježena je interakcija omeprazola s nekim inhibitorima proteaze.

Klinički značaj i mehanizmi zabilježenih interakcija nisu uvijek poznati. Povišen želučani pH tijekom liječenja omeprazolom može utjecati na apsorpciju inhibitora proteaze. Ostali mogući mehanizmi interakcije su putem inhibicije CYP2C19. Za atazanavir i nelfinavir zabilježene su smanjene serumske razine prilikom istodobne primjene s omeprazolom, stoga se istodobna primjena ne preporučuje. Istodobna primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) s atazanavirom 300 mg/ritonavirovom 100 mg u zdravih dobrovoljaca rezultirala je značajno smanjenom izloženosti atazanaviru (približno 75%-tno sniženje površine ispod krivulje AUC (engl. *Area Under the Curve*), maksimalne koncentracije u plazmi - C_{max} , i minimalne koncentracije u plazmi - C_{min}). Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije nadoknadilo učinak omeprazola na izloženost atazanavira.

Istodobna primjena omeprazola (20 mg jednom dnevno) s atazanavirom 400 mg/ritonavirovom 100 mg u zdravih dobrovoljaca rezultirala je smanjenjem izloženosti atazanaviru za otprilike 30% u usporedbi s izloženosti atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednom dnevno bez omeprazola 20 mg jednom dnevno. Istodobna primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) rezultirala je smanjenjem srednjih vrijednosti površine ispod krivulje (AUC), maksimalne koncentracije (C_{max}) i minimalne koncentracije (C_{min}) za 36-39% za nelfinavir, a za farmakološki aktivni metabolit M8 75-92%. Zbog sličnih farmakodinamičkih učinaka i farmakokinetičkih svojstava omeprazola i esomeprazola, istodobna primjena esomeprazola i atazanavira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4.), a istodobna primjena esomeprazola i nelfinavira je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3.).

Za sakvinavir (istodobno s ritonavirovom), zabilježena je povišena razina u serumu (80-100%) prilikom istodobne primjene s omeprazolom (40 mg jednom dnevno). Liječenje s omeprazolom 20 mg jednom dnevno nije imalo utjecaj na izloženost darunaviru (istodobno s ritonavirovom) i amprenaviru (istodobno s ritonavirovom). Liječenje esomeprazolom 20 mg jednom dnevno nije imalo utjecaj na izloženost amprenaviru (istodobno s ritonavirovom ili bez ritonavira). Liječenje s esomeprazolom 40 mg jednom dnevno nije imalo utjecaj na izloženost lopinaviru (istodobno s ritonavirovom).

Metotreksat

U nekih je bolesnika prijavljen porast razina metotreksata kada se primjenjivao zajedno s inhibitorima protonske pumpe. Ako se primjenjuju visoke doze metotreksata, možda će trebati razmotriti privremeni prekid liječenja esomeprazolom.

Takrolimus

Prijavljeno je da istodobna primjena esomeprazola povisuje serumske razine takrolimusa. Potrebno je provoditi pojačano praćenje koncentracije takrolimusa, kao i bubrežne funkcije (klirens kreatinina) te prilagodbe doze takrolimusa, ako je potrebno.

Lijekovi čija apsorpcija ovisi o pH vrijednosti

Smanjeno lučenje želučane kiseline tijekom liječenja esomeprazolom i drugim inhibitorima protonske pumpe moglo bi smanjiti ili povećati apsorpciju onih lijekova čija apsorpcija ovisi o želučanom pH. Kao i pri uporabi drugih lijekova koji smanjuju želučanu kiselost, apsorpcija lijekova poput ketokonazola, itrakonazola i erlotiniba može se smanjiti, a apsorpcija digoksina se može povećati za vrijeme liječenja esomeprazolom. Istodobno liječenje omeprazolom (20 mg na dan) i digoksinom u zdravih je ispitanika povećalo bioraspoloživost digoksina za 10% (do 30% u 2 od 10 ispitanika). Toksičnost digoksina je bila rijetko prijavljivana. Ipak, potreban je oprez kada se visoke doze esomeprazola daju starijim bolesnicima. Tada je potrebno nadzirati terapijski učinak digoksina.

Lijekovi koji se metaboliziraju 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 kad se propisuje uzimanje esomeprazola po potrebi.

Diazepam

Istodobna peroralna primjena 30 mg esomeprazola dovodi do 45%-tnog smanjenja klirensa CYP2C19 supstrata diazepama.

Fenitoin

Istodobna primjena 40 mg peroralnog esomeprazola dovodi do 13%-tnog povećanja najniže razine fenitoina u plazmi bolesnika 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 (CYP2C19 supstrat) za 15%, odnosno 41%.

Cilostazol

Omeprazol, poput esomeprazola, djeluje kao inhibitor CYP2C19. Omeprazol primijenjen u dozama od 40 mg zdravim dobrovoljcima u ukriženom 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

U zdravih dobrovoljaca je istodobna peroralna primjena 40 mg esomeprazola dovela do 32% povećanja površine ispod krivulje i 31% produljenja poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), ali ne i značajnog porasta vršne koncentracije cisaprida u plazmi. Neznatno produljeni QTc interval primijećen nakon primjene samog cisaprida, nije se više produljivao kada se cisaprid davao u kombinaciji s esomeprazolom (vidjeti dio 4.4.).

Varfarin

Istodobna peroralna primjena 40 mg esomeprazola u bolesnika koji se liječe varfarinom, pokazala je tijekom kliničkog ispitivanja da se vrijeme koagulacije kretalo u prihvatljivim okvirima. Unatoč tome, nakon stavljanja peroralnog esomeprazola na tržište, tijekom istodobne primjene tih lijekova zabilježeno je nekoliko izoliranih slučajeva povećanja vrijednosti INR od kliničkog značaja. Zbog toga se kod istodobne primjene ovih lijekova preporučuje 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, maksimalne razine inhibicije (ADP-om inducirane) agregacije trombocita u tih ispitanika bile su jednake u skupinama koje su primale klopidogrel i klopidogrel + kombinirani 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.

Lijekovi koji ne stupaju u klinički značajne interakcije

Amoksisilin i kinidin

Esomeprazol nije imao klinički značajnih učinaka na farmakokinetiku amoksisilina ili kinidina.

Naproxen ili rofekoksib

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

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku esomeprazola

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 i/ili CYP3A4

Esomeprazol se metabolizira pomoću CYP2C19 i CYP3A4. Istodobna peroralna primjena esomeprazola i inhibitora CYP3A4, klaritromicina (500 mg dva puta dnevno), rezultira udvostručenjem izloženosti esomeprazolu. Istodobna primjena esomeprazola i kombiniranog inhibitora CYP2C19 i CYP3A4, može rezultirati više nego dvostrukim povećanjem izloženosti esomeprazolu. Vorikonazol, koji je inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, povećava površinu ispod krivulje koncentracija-vrijeme omeprazola za 280%. Prilagodba doze esomeprazola nije uvijek potrebna ni u jednoj od ovih situacija. Ipak, prilagodbu doze treba razmotriti u bolesnika s teškim oštećenjem jetre, te ako je potrebna dugotrajna primjena lijeka.

Lijekovi koji induciraju CYP2C19 i/ili CYP3A4

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

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su provedena samo na odraslim osobama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Dostupni su samo ograničeni podaci o izloženosti esomeprazolu tijekom trudnoće. Racemična smjesa omeprazola na većem broju trudnoća tijekom 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.

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

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se esomeprazol u majčino mlijeko. Ne postoji dovoljno podataka o učincima esomeprazola u novorođenčadi/dojenčadi. Zbog toga se Emanera ne smije uzimati tijekom dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama s racemičnom smjesom omeprazola primijenjenom oralno ne ukazuju na učinke na plodnost.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Esomeprazol može imati malen učinak na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Prijavljene su nuspojave kao što su omaglica (manje često) i zamagljen vid (rijetko) (vidjeti dio 4.8.). Ako se pojave navedene nuspojave, bolesnik ne smije upravljati vozilima niti strojevima.

4.8. Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Glavobolja, bol u abdomenu, dijareja i mučnina su među najčešće prijavljivanim nuspojavama u kliničkim ispitivanjima (kao i nakon stavljanja lijeka u promet). Dodatno, sigurnosni profil sličan je za različite formulacije, indikacije liječenja, dobne skupine i populacije bolesnika. Nisu identificirane nuspojave ovisne o dozi.

Tablični prikaz nuspojava

U programu kliničkih ispitivanja esomperazola primijenjenog peroralno ili intravenski, te u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet za peroralni oblik, utvrđene su ili se sumnjalo na niže navedene nuspojave. Za niti jednu nuspojavu nije utvrđena ovisnost o dozi.

Unutar svake pojedine klase organskog sustava, 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).

| Organski sustav | Učestalost | Nuspojava |
|---|-------------------|---|
| <i>Poremećaji krvi i limfnog sustava</i> | Rijetko | leukopenija, trombocitopenija |
| | Vrlo rijetko | agranulocitoza, pancitopenija |
| <i>Poremećaji imunološkog sustava</i> | Rijetko | reakcije preosjetljivosti, npr. vrućica, angioedem i anafilaktička reakcija i/ili šok |
| <i>Poremećaji metabolizma i prehrane</i> | Manje često | periferni edem |
| | Rijetko | hiponatrijemija |
| | Nepoznato | hipomagnezijemija (vidjeti dio 4.4.); teška hipomagnezijemija može korelirati s hipokalcijemijom. Hipomagnezijemija također može biti povezana s hipokalijemijom. |
| <i>Psihijatrijski poremećaji</i> | Manje često | nesanica |
| | Rijetko | agitacija, konfuzija, depresija |
| | Vrlo rijetko | agresija, halucinacije |
| <i>Poremećaji živčanog sustava</i> | Često | glavobolja |
| | Manje često | omaglica, parestezija, somnolencija |
| | Rijetko | poremećaj okusa |
| <i>Poremećaji oka</i> | Rijetko | zamućenje vida |
| <i>Poremećaji uha i labirinta</i> | Manje često | vertigo |

| Organski sustav | Učestalost | Nuspojava |
|---|-------------------|---|
| <i>Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja</i> | Rijetko | bronhospazam |
| <i>Poremećaji probavnog sustava</i> | 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 |
| <i>Poremećaji jetre i žuči</i> | Manje često | povećanje razine jetrenih enzima |
| | Rijetko | hepatitis sa ili bez žutice |
| | Vrlo rijetko | zatajenje jetre, encefalopatija u bolesnika s već postojećom bolesti jetre |
| <i>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</i> | Manje često | dermatitis, pruritus, osip, urtikarija |
| | Rijetko | alopecija, fotosenzitivnost |
| | Vrlo rijetko | eritema multiforme, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) |
| | Nepoznato | subakutni kožni lupus eritematodes (vidjeti dio 4.4.) |
| <i>Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</i> | Manje često | prijelom kuka, zapešća ili kralježnice (vidjeti dio 4.4.) |
| | Rijetko | artralgija, mialgija |
| | Vrlo rijetko | slabost mišića |
| <i>Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava</i> | Vrlo rijetko | intersticijski nefritis; u nekih je bolesnika istodobno prijavljeno zatajenje bubrega |
| <i>Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki</i> | Vrlo rijetko | ginekomastija |
| <i>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</i> | Rijetko | slabost, 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

Simptomi

Iskustvo s namjernim (svjesnim) predoziranje 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 mgesomeprazola 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 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 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.

Farmakodinamički učinci

Nakon peroralnog uzimanja 20 mg ili 40 mg esomeprazola, djelovanje započinje unutar jednog sata. Nakon ponovljene primjene 20 mg esomeprazola jednom dnevno tijekom 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 u 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% odnosno 24%. Odgovarajući udjeli za esomeprazol 40 mg bili su 97%, 92% i 56%.

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

Do zaliječenja refluksnog ezofagitisa s peroralnim esomeprazolom 40 mg dolazi nakon 4 tjedna u približno 78% bolesnika, a nakon 8 tjedana u 93% bolesnika.

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

Nakon eradikacijskog liječenja u trajanju od jednog tjedna nema potrebe za daljnjom monoterapijom antisekretornim lijekovima radi djelotvornog zaliječenja 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 tijekom 30 minuta, nakon čega je primijenjena kontinuirana infuzija od 8 mg/h tijekom 72 sata ili placebo tijekom 72 sata. Nakon početnog razdoblja od 72 sata, svi bolesnici su za smanjenje lučenja kiseline primali 40 mg esomeprazola oralno tijekom 27 dana. Ponovno

krvarenje unutar 3 dana se javilo u 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 u 7,7% bolesnika, a u skupini koja je primala placebo u 13,6% bolesnika.

Vrijednosti serumskog gastrina rastu tijekom liječenja antisekretornim lijekovima kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. CgA također raste zbog smanjene želučane kiselosti. 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 vrte unutar referentnih vrijednosti.

Povećani broj ECL (engl. *enterochromaffin-like*) stanica, što je možda povezano s povećanim vrijednostima serumskog gastrina, primijećen je i u odraslih i u pedijatrijskih bolesnika tijekom dugotrajnog liječenja esomeprazolom. Smatra se da ti nalazi nemaju nikakvoga kliničkog značaja.

Tijekom 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 u hospitaliziranih bolesnika možda i *Clostridium difficile*.

Klinička djelotvornost

U dva ispitivanja s ranitidinom kao aktivnim usporednim lijekom, esomeprazol je pokazao veću djelotvornost u cijeljenju želučanog ulkusa u bolesnika koji su uzimali NSAR, uključujući selektivne NSAR za COX-2.

U dva ispitivanja s placeboom kao komparatorom, esomeprazol je pokazao veću djelotvornost u prevenciji ulkusa želuca i dvanaesnika u 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 u pedijatrijskih bolesnika s GERB-om (u dobi od < 1 do 17 godina) na dugotrajnoj terapiji inhibitorom protonske pumpe, u 61% djece razvili su se blaži stupnjevi hiperplazije ECL stanica, bez poznatog kliničkog značaja i bez razvoja atrofičnog gastritisa ili karcinoidnih tumora.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

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 uzimanja. 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%.

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

Distribucija

Prividni volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi u 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 sustava 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 u 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 tijekom 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 ispitivana je s dozama do 40 mg dva puta dnevno. Površina ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme (AUC) povećava se s ponovljenom primjenom esomeprazola. To povećanje ovisi o dozi i rezultira povećanjem AUC koje je više od povećanja AUC proporcionalnog dozi 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

Spori metabolizatori

Približno 2,9±1,5% populacije ima funkcionalni manjak enzima CYP2C19 i nazivaju se sporim metabolizatorima. U tih se osoba metabolizam esomeprazola vjerojatno uglavnom katalizira pomoću CYP3A4. Nakon ponovljene peroralne primjene 40 mg esomeprazola jednom na dan, srednje vrijednosti površine ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme bile su gotovo 100% veće u sporih metabolizatora nego u ispitanika s funkcionalnim enzimom CYP2C19 (osobe s ekstenzivnim metabolizmom). Srednje vršne vrijednosti koncentracije u plazmi bile su povećane za 60%. Ti nalazi nemaju utjecaja na doziranje esomeprazola.

Spol

Nakon pojedinačne peroralne doze od 40 mg esomeprazola, srednje vrijednosti površine ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme približno su za 30% veće u žena nego u muškaraca. Spolne razlike nisu se očitovale nakon opetovane primjene jednom na dan. Ti nalazi nemaju utjecaja na doziranje esomeprazola.

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam esomeprazola može biti narušen u bolesnika s blagim do umjerenim poremećajem jetrene funkcije. Brzina metabolizma smanjuje se u bolesnika s teškim poremećajem jetrene funkcije što dovodi do udvostručenja površine ispod krivulje koncentracija u plazmi-vrijeme esomeprazola. Stoga se maksimalna doza od 20 mg ne smije prekoračiti u 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 u bolesnika sa smanjenom funkcijom bubrega. Kako se bubrezima izlučuju metaboliti esomeprazola, ali ne i esomeprazol, ne očekuje se promjena u metabolizmu

esomeprazola u bolesnika s oštećenom funkcijom bubrega.

Stariji

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

Pedijatrijska populacija

Adolescenti od 12 do 18 godina

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

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne pokazuju poseban rizik za ljude na osnovu konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenog potencijala te reproduktivne toksičnosti. Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su primijećene u životinja pri razinama izloženosti sličnima kliničkim razinama izloženosti i s mogućom značajnosti u kliničkoj primjeni su kako slijedi:

Ispitivanja karcinogenosti na štakorima s racemičnom smjesom pokazala su hiperplaziju i karcinoide želučanih ECL (engl. *enterochromaffin-like*) stanica. Ti su gastrični učinci na štakorima bili rezultat izrazite hipergastrinemije, sekundarne pojave smanjenog stvaranja želučane kiseline i primijećeni su nakon dugotrajne primjene inhibitora izlučivanja želučane kiseline.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

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/PE+sredstvo za sušenje//Al+PE): 14, 28 ili 56 želučanootpornih kapsula, u kutiji.
Blister (OPA/Al/PVC//Al): 14, 28 ili 56 želučanootpornih kapsula, u kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

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 5-20 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.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

KRKA - FARMA d.o.o., Radnička cesta 48, 10 000 Zagreb

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

Emanera 20 mg želučanootporne kapsule: HR-H-120017851
Emanera 40 mg želučanootporne kapsule: HR-H-449880781

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 02. prosinca 2010.
Datum posljednje obnove odobrenja: 27. veljače 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

14.07.2023.