

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Emanera® 20 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda

Emanera® 40 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda

INN: esomeprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna gastrorezistentna kapsula, tvrda sadrži 20 mg esomeprazola u obliku esomeprazol-magnezijum, dihidrata.

Jedna gastrorezistentna kapsula, tvrda sadrži 40 mg esomeprazola u obliku esomeprazol-magnezijum, dihidrata.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

	20 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda	40 mg gastrorezistentna kapsula, tvrda
saharoza	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

Ostale pomoćne supstance navedene su u tački 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Gastrorezistentna kapsula, tvrda.

20 mg: Kapsule svetloružičaste kape i tela veličine No.3, punjene peletama bele do skoro bele boje.

40 mg: Kapsule skoro ružičastog tela i kape veličine No.1, punjene peletama bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Emanera je indikovano kod odraslih za:

Lečenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB):

- lečenje erozivnog refluksnog ezofagitisa.
- dugotrajna terapija pacijenata sa zalečenim ezofagitisom, za prevenciju relapsa.
- simptomatska terapija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

Kombinovanu terapiju sa odgovarajućim antibakterijskim terapijskim režimima za eradikaciju bakterije *Helicobacter pylori* i

- lečenje ulkusa duodenuma povezanog sa bakterijom *Helicobacter pylori*.
- prevenciju relapsa peptičkih ulkusa kod pacijenata sa ulkusima povezanim sa bakterijom *Helicobacter pylori*.

Pacijente kojima je neophodna dugotrajna terapija lekovima iz grupe NSAID:

- lečenje ulkusa želuca povezanog sa terapijom lekovima iz grupe NSAID.
- prevencija ulkusa želuca i duodenuma koji su povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAID, kod pacijenata sa rizikom.

Produžena terapija nakon i.v. indukovane prevencije ponovnog krvarenja peptičkog ulkusa.

Terapija Zolinger-Elisonovog sindroma.

Lek Emanera je indikovano kod adolescenata od 12 godina i starijih za:

Lečenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB):

- lečenje erozivnog refluksnog ezofagitisa.
- dugotrajna terapija pacijenata sa zalečenim ezofagitisom, za prevenciju relapsa.
- simptomatska terapija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

Kombinovanu terapiju sa antibioticima u terapiji čira na dvanaestopalačnom crevu, koji je uzrokovan bakterijom *Helicobacter pylori*.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli:

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB):

- Lečenje erozivnog refluksnog ezofagitisa
40 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje.
Dodatna terapija od 4 nedelje preporučuje se pacijentima kod kojih ezofagitis nije zalečen ili kod onih koji i dalje imaju simptome.
- Dugotrajna terapija pacijenata sa zalečenim ezofagitisom, za prevenciju relapsa
20 mg jednom dnevno.
- Simptomatska terapija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)
20 mg jednom dnevno kod pacijenata bez ezofagitisa. Ako se ne uspostavi kontrola simptoma nakon 4 nedelje, pacijente treba dalje ispitivati. Kada simptomi nestanu, kasnija kontrola simptoma se može postići korišćenjem 20 mg jednom dnevno. Ako je neophodno, može se uvesti lečenje po potrebi dozom od 20 mg jednom dnevno. Kod pacijenata sa rizikom od razvoja ulkusa želuca i duodenuma, koji uzimaju lekove NSAIL grupe, ne preporučuje se kontrola simptoma primenomesomeprazola po potrebi.

Kombinovana terapija sa odgovarajućim antibakterijskim terapijskim režimima za eradikaciju bakterije *Helicobacter pylori* i:

- lečenje ulkusa duodenuma povezanog sa bakterijom *Helicobacter pylori*
- prevencija relapsa peptičkih ulkusa kod pacijenata sa ulkusima povezanim sa bakterijom *Helicobacter pylori*
20 mg leka Emanera sa 1 g amoksicilina i 500 mg klaritromicina, sve zajedno dva puta dnevno tokom 7 dana.

Pacijenti kojima je neophodna dugotrajna terapija lekovima iz grupe NSAIL

- lečenje ulkusa želuca povezanog sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL
Uobičajena doza je 20 mg jednom dnevno. Trajanje terapije je 4-8 nedelja.
- Prevencija ulkusa želuca i duodenuma koji su povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL, kod pacijenata sa rizikom
20 mg jednom dnevno.

Produžena terapija nakon i.v. indukovane prevencije ponovnog krvarenja peptičkog ulkusa

40 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje nakon i.v. indukovane prevencije ponovnog krvarenja peptičkih ulkusa.

Terapija Zolinger-Elisonovog sindroma

Preporučena početna doza je 40 mg leka Emanera dva puta na dan. Doziranje treba prilagoditi na individualnom nivou, a terapiju treba nastaviti onoliko dugo koliko je klinički indikovano. Na osnovu dostupnih kliničkih podataka, većina pacijenata bolest se može kontrolisati primenom doza između 80 i 160 mg esomeprazola dnevno. Ako su doze veće od 80 mg dnevno, treba ih podeliti i primenjivati dva puta na dan.

Posebne populacije

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Zbog ograničenog iskustva sa pacijentima sa teškom bubrežnom insuficijencijom, ovakve pacijente treba lečiti sa oprezom (vidi tačku 5.2).

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ne sme se preći maksimalna dnevna doza od 20 mg leka Emanera (videti odeljak 5.2).

Starije osobe

Nije neophodno prilagođavanje doze kod starijih osoba.

Pedijatrijska populacija

Adolescenti od 12 godina i stariji

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB):

- terapija erozivnog reflusnog ezofagitisa
40 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje.
Dodatne 4 nedelje terapije se preporučuju kod pacijenata kod kojih ezofagitis nije izlečen ili kod kojih simptomi i dalje postoje.
- dugotrajna terapija pacijenata sa zalečenim ezofagitisom, za prevenciju relapsa
20 mg jednom dnevno.
- simptomatska terapija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)
20 mg jednom dnevno kod pacijenata bez ezofagitisa. Ukoliko se za 4 nedelje ne postigne kontrola simptoma, pacijenta je potrebno poslati na dalja ispitivanja. Kada simptomi nestanu, njihova dalja kontrola se može postići primenom 20mg jednom dnevno.

Terapija čira na dvanaestopalačnom crevu, koji je uzrokovan Helicobacter pylori

Prilikom izbora odgovarajuće kombinovane terapije, treba uzeti u obzir nacionalne, regionalne i lokalne smernice u vezi bakterijske rezistencije, dužinu trajanja terapije (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana), uz odgovarajuću upotrebu antibiotika. Terapija se daje pod nadzorom lekara specijaliste.

Preporučeno doziranje je:

Telesna masa	Doziranje
30 - 40 kg	Kombinovana terapija sa dva antibiotika: Emanera 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase se primenjuju zajedno, dva puta dnevno tokom jedne nedelje.
> 40 kg	Kombinovana terapija sa dva antibiotika: Emanera 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg se primenjuju zajedno, dva puta dnevno tokom jedne nedelje.

Deca mlađa od 12 godina

Lek Emanera se ne sme koristiti kod dece mlađe od 12 godina, pošto nema dostupnih podataka.

Način primene

Kapsule treba progutati cele, sa tečnošću. Kapsule se ne smeju žvakati ni mrviti.

Pacijenti koji imaju problema sa gutanjem mogu da otvore kapsule, a pelete (sadržaj kapsule) da pomešaju sa pola čaše negazirane vode. Ne sme se koristiti bilo koja druga tečnost, zato što se može rastvoriti gastrozistentni omotač pelete. Tečnost sa peletama treba popiti odmah ili najkasnije tokom 30 minuta. Čašu potom treba ponovo napuniti do pola vodom i popiti sadržaj. Pelete se ne smeju žvakati ni mrviti.

Kod pacijenata koji ne mogu da gutaju, kapsule se mogu otvoriti, a zrnca pomešati sa negaziranom vodom i primeniti pomoću gastrične sonde. Veoma je važno pažljivo proveriti da li su odabrani odgovarajući špric i sonda. Uputstvo za pripremu i primenu, videti u odeljku 6.6.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost naesomeprazol, supstituisane benzimidazole ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

Esomeprazol se ne sme primenjivati istovremeno sa nelfinavirom (vidi tačku 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Ako postoje bilo koji alarmirajući simptom (npr. značajan nenameran gubitak težine, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, hematemeza ili melena) i kada je prisutan čir na želucu ili se na njega sumnja, treba isključiti malignitet, zato što terapija lekom Emanera može da ublaži simptome i odloži dijagnozu.

Dugotrajna upotreba

Pacijente na dugotrajnoj terapiji (naročito one koji se leče više od godinu dana) treba redovno pratiti.

Terapija prema potrebi

Pacijentima koji lek uzimaju po potrebi treba objasniti da se obrate svom lekaru ako dođe do promene simptoma.

Eradikacija *Helicobacter pylori*

Kada seesomeprazol propisuje za eradikaciju bakterije *Helicobacter pylori* treba imati u vidu moguće interakcije sa svakim lekom iz trostruke terapije. Klaritromicin je snažan inhibitor CYP3A4 i zato treba imati u vidu kontraindikacije i interakcije za klaritromicin kada se trostruka terapija primenjuje kod pacijenata koji istovremeno uzimaju druge lekove koji se metabolišu putem CYP3A4, kao što je cisaprid.

Gastrointestinalne infekcije

Lečenje inhibitorima protonske pumpe može da dovede do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* (vidi tačku 5.1).

Resorpcija vitamina B12

Esomeprazol, kao i svi lekovi koji smanjuju lučenje želudačne kiseline, može smanjiti resorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) usled hipohlorhidrije ili ahlorhidrije. To treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim depozitima ili faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B12, pri dugotrajnoj terapiji.

Hipomagnezemija

Prijavljeni su slučajevi teške hipomagnezemije kod pacijenata lečenih inhibitorima protonske pumpe, kao što jeesomeprazol, u trajanju od najmanje tri meseca, a u većini slučajeva do godinu dana. Mogu se javiti ozbiljni znaci hipomagnezemije kao što su iscrpljenost, tetanija, delirijum, konvulzije, vrtoglavice i ventrikularna aritmija, koji u početku mogu biti prikriveni i lako ih je prevideti. Kod većine pacijenata hipomagnezemija se popravljana nakon suplementacije magnezijumom i prekida terapije inhibitorima protonske pumpe. Za pacijente kod kojih se očekuje produžena terapija ili koji uzimaju IPP sa digoksinom ili drugim lekovima koji mogu dovesti do hipomagnezemije (npr. diuretici), zdravstveni radnici bi trebalo da razmotre kontrolu koncentracije magnezijuma pre započinjanja terapije sa IPP i periodično za vreme terapije.

Rizik od preloma

Inhibitori protonске pumpe, posebno ako se koriste u velikim dozama i tokom dužeg perioda (>1 godine), mogu u manjoj meri povećati rizik od fraktura kuka, ručnog zgloba i kičme, posebno kod starijih pacijenata ili ako postoje drugi faktori rizika. U opservacionom studijama uočeno je da inhibitori protonске pumpe mogu povećati ukupni rizik od fraktura za 10-40%. Delimično, ovo povećanje rizika može biti posledica drugih faktora rizika. Pacijente sa rizikom od osteoporoze treba lečiti u skladu sa važećim smernicama uz adekvatnu suplementaciju vitamina D i kalcijuma.

Subakutni kožni lupus eritematozus (SKLE)

Primena inhibitora protonске pumpe je udružena sa veoma retkim slučajevima SKLE. Ukoliko se lezije pojave, naročito na delovima kože izloženim suncu, i ukoliko su praćene artralgijom, pacijentu je neophodna hitna medicinska pomoć i zdravstveni radnici treba da razmotre prekidanje terapije lekom Emanera. SKLE posle prethodne primene inhibitora protonске pumpe, može povećati rizik od SKLE sa drugim inhibitorima protonске pumpe.

Kombinovanje sa drugim lekovima

Istovremena primena esomeprazola sa atazanavirom se ne preporučuje (vidi tačku 4.5). Ukoliko istovremena primena leka atazanavir sa inhibitorima protonске pumpe ne može da se izbegne, preporučuje se strogo kliničko praćenje u kombinaciji sa povećanjem doze atazanavira do 400 mg sa 100 mg ritonavira, doza esomeprazola od 20 mg se ne sme prekoračiti.

Esomeprazol je inhibitor izoenzima CYP2C19. Kada se započinje ili završava terapija esomeprazolom, treba uzeti u obzir mogućnost interakcije sa lekovima koji se metabolišu putem CYP2C19. Primećeno je da postoji interakcija između klopidogrela i esomeprazola (videti poglavlje 4.5). Klinički značaj ove interakcije nije izvestan. Za svaki slučaj, treba izbegavati istovremenu primenu esomeprazola i klopidogrela.

Kada se esomeprazol propisuje za primenu prema potrebi, treba imati u vidu posledice interakcija sa drugim lekovima, zbog fluktuirajuće koncentracije esomeprazola u plazmi. Vidi tačku 4.5.

Uticaj na vrednosti laboratorijskih analiza

Povećani nivo humanog hromogranina A (CgA) može da utiče na rezultate analiza na neuroendokrine tumore. Da bi se ovaj uticaj izbegao, terapiju esomeprazolom treba privremeno prekinuti najmanje 5 dana pre CgA analize (videti odeljak 5.1). Ukoliko se nivo CgA i nivo gastrina ne vrata na referentne vrednosti posle inicijalnog merenja, merenja treba ponoviti 14 dana nakon prekida terapije sa inhibitorom protonске pumpe.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek Emanera sadrži saharozu. Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstva esomeprazola na farmakokinetiku drugih lekova

Inhibitori proteaze

Prijavljene su interakcije između omeprazola i inhibitora proteaze. Klinički značaj i mehanizmi prijavljenih interakcija nisu uvek poznati. Povećanje želudačne pH vrednosti za vreme upotrebe omeprazola može promeniti resorpciju inhibitora proteaze. Drugi mogući mehanizmi interakcije su putem inhibicije CYP2C19.

Za atazanavir i nelfinavir, smanjene koncentracije u serumu su zabeležene kada se daju istovremeno sa omeprazolom i istovremena primena se ne preporučuje.

Istovremena primena omeprazola (40 mg jednom dnevno) sa atazanavirom od 300 mg i ritonavirirom od 100 mg zdravim dobrovoljcima dovela je do značajnog smanjenja izloženosti atazanaviru (približno 75% smanjenja vrednosti PIK, C_{max} i C_{min}). Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije nadomestilo uticaj omeprazola na izloženost atazanaviru.

Istovremena primena omeprazola (20 mg dnevno) sa atazanavirom 400 mg i ritonaviro 100 mg kod zdravih dobrovoljaca, dovela je do smanjenja od oko 30% u izloženosti atazanaviru u poređenju sa izloženošću uočenom kod primene 300 mg atazanavira i 100 mg dnevno ritonavira bez upotrebe 20 mg dnevno omeprazola. Istovremena primena omeprazola (40 mg dnevno) dovela je do smanjenja srednje vrednosti PIK-a, C_{max} i C_{min} nelfinavira za 36–39 % i farmakološki aktivnog metabolita M8 za 75–92%. Zbog sličnih farmakodinamskih efekata i farmakokinetičkih osobina omeprazola i esomeprazola, istovremena primena esomeprazola i atazanavira se ne preporučuje (videti odeljak 4.4) i istovremena primena esomeprazola i nelfinavira je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kada je sakvinavir (zajedno sa ritonaviro 100 mg) primenjivan istovremeno sa omeprazolom (40 mg dnevno), primećeno je povećanje njihove koncentracije u serumu (80-100%). Terapija omeprazolom 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost lekovima darunavir (primenjen zajedno sa ritonaviro 100 mg) i amprenavir (primenjen zajedno sa ritonaviro 100 mg). Terapija esomeprazolom 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost leku amprenavir (sa ili bez istovremene primene ritonavira). Terapija omeprazolom 40 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost leku lopinavir (primenjen zajedno sa ritonaviro 100 mg).

Metotreksat

Kod nekih pacijenata je došlo do povećanja koncentracije metotreksata, kada je primenjivan istovremeno sa inhibitorima protonske pumpe. Prilikom primene visokih doza metotreksata treba razmotriti privremeni prekid terapije esomeprazolom.

Takrolimus

Prijavljivani su slučajevi povećanja koncentracije takrolimusa u serumu, prilikom istovremene primene sa esomeprazolom. Treba sprovesti intenzivno praćenje koncentracije takrolimusa kao i renalne funkcije (kreatinin klirens) i korigovati dozu takrolimusa ukoliko je potrebno.

Lekovi čija resorpcija zavisi od pH

Supresija lučenja želudačne kiseline tokom terapije esomeprazolom i drugim inhibitorima protonske pumpe može da poveća ili smanji resorpciju lekova čija resorpcija zavisi od pH vrednosti u želucu. Kao i u slučaju drugih lekova koji smanjuju kiselost želuca, resorpcija ketokonazola, itrakonazola i erlotiniba može da bude smanjena, a resorpcija digoksina povećana tokom terapije esomeprazolom. Istovremena terapija omeprazolom (20 mg dnevno) i digoksinom kod zdravih dobrovoljaca je dovela do povećanja bioraspoloživosti digoksina za 10% (čak i do 30% kod 2 od 10 učesnika). Retko je zabeležena toksičnost digoksina. Ipak, treba biti obazriv prilikom primene visokih doza esomeprazola kod starijih pacijenata. U tom slučaju treba pratiti koncentracije digoksina u krvi.

Lekovi koji se metabolišu pomoću CYP2C19

Esomeprazol inhibira CYP2C19, glavni enzim koji metaboliše esomeprazol. Zbog toga, kada se esomeprazol kombinuje sa drugim lekovima koji se metabolišu pomoću CYP2C19, kao što su diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin itd., koncentracije u plazmi ovih lekova mogu biti povećane i može biti neophodno smanjenje doze. Ovo treba imati u vidu naročito kada se esomeprazol propisuje za primenu po potrebi.

Diazepam

Istovremena primena esomeprazola od 30 mg dovela je do smanjenja klirensa supstrata CYP2C19, diazepama od 45%.

Fenitoin

Istovremena primena esomeprazola od 40 mg dovela je do 13%-tnog povećanja koncentracije fenitoina u plazmi na kraju doznog intervala, kod epileptičnih pacijenata. Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi kada se uvodi ili povlači terapija esomeprazolom.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednom dnevno) povećao je vrednosti C_{max} i PIT_{τ} za vorikonazol (CYP2C19 supstrat), za 15% i 41%, tim redosledom.

Cilostazol

Omeprazol i esomeprazol deluju kao inhibitori CYP2C19. Omeprazol, primenjen u dozi od 40 mg kod zdravih dobrovoljaca u ukrštenom ispitivanju, povećao je C_{max} i PIK cilostazola za 18% i 26%, a jednog od njegovih aktivnih metabolita za 29% i 69%.

Cisaprid

Kod zdravih dobrovoljaca istovremena upotreba 40 mg esomeprazola dovela je do 32%-tnog povećanja površine ispod krive koncentracije u plazmi u funkciji vremena (PIK) i do 31%-tnog povećanja poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), ali ne i do značajnijih povećanja maksimalne koncentracije cisaprinda u plazmi. Neznatno produženi QTc interval je zabeležen nakon upotrebe samog cisaprinda, nije dodatno produžen kada je cisaprid davan u kombinaciji sa esomeprazolom (videti i odeljak 4.4).

Varfarin

Istovremena primena esomeprazola od 40 mg kod pacijenata lečenih varfarinom u kliničkim istraživanjima pokazala je da su vremena koagulacije bila u prihvatljivom opsegu. Međutim, nakon pojave leka na tržištu zabeleženo je nekoliko slučajeva povišenog INR odnosa od kliničkog značaja, tokom istovremene terapije. Preporučuje se praćenje prilikom uvođenja i povlačenja istovremene terapije esomeprazola i varfarina ili drugih derivata kumarina.

Klopidogrel

Rezultati studije na zdravim ispitanicima su pokazali postojanje farmakokinetičke (FK) / farmakodinamske (FD) interakcije između klopidogrela (300 mg u početnoj dozi, nakon čega sledi doza održavanja od 75 mg) i esomeprazola (u dnevnoj dozi od 40 mg, oralno), koje su za posledicu imale smanjenu izloženost aktivnom metabolitu klopidogrela za oko 40% i smanjenje maksimalne inhibicije ADP-om indukovane agregacije trombocita za 14% u proseku.

Kada je u studiji na zdravim ispitanicima klopidogrel primenjen zajedno sa fiksnom kombinacijom esomeprazola u dozi od 20 mg i aspirina u dozi od 81 mg, u poređenju sa klopidogrelom kao monoterapijom, zapaženo je smanjenje formiranja aktivnog metabolita klopidogrela za oko 40%. Međutim, maksimalni stepen inhibicije ADP-om indukovane agregacije trombocita kod ovih ispitanika je bio isti u grupi koja je dobijala klopidogrel u monoterapiji i klopidogrel u kombinaciji sa esomeprazol + aspirin.

Nekonzistentni podaci o kliničkim implikacijama ove FK/FD interakcije esomeprazola u smislu velikih kardiovaskularnih događaja prijavljivani su i u opservacionim i u kliničkim ispitivanjima. Kao mera predostrožnosti, ne preporučuje se istovremena primena klopidogrela.

Ispitani lekovi bez klinički dokazanih interakcija

Amoksisilin i hinidin

Pokazano je da esomeprazol nema klinički relevantnih dejstava na farmakokinetiku amoksicilina, ili hinidina.

Naproksen ili rofekoksib

Ispitivanja u kojima je proučavano istovremeno davanje esomeprazola i bilo naproksena ili rofekoksiba nije identifikovalo nikakve klinički relevantne farmakokinetičke interakcije tokom kratkotrajnih studija.

Uticaj drugih lekova na farmakokinetiku esomeprazola

Lekovi koji inhibiraju izoenzime CYP2C19 i/ili CYP3A4

Esomeprazol metabolizuju CYP2C19 i CYP3A4. Istovremena primena esomeprazola i inhibitora CYP3A4, klaritromicina (500 mg, dva puta na dan), dovela je do udvostručavanja izlaganja (PIK) esomeprazolu. Istovremena primena esomeprazola i kombinovanog inhibitora CYP2C19 i CYP 3A4 može da dovede do povećanja izlaganja esomeprazolu, većeg od dvostrukog. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4 vorikonazol povećava PIK_r omeprazola za 280%. Po pravilu, podešavanje doze esomeprazola nije potrebno ni u jednoj od ovih situacija. Međutim, o podešavanju doze treba razmisliti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ako je indikovana dugotrajna terapija.

Lekovi koji indukuju izoenzime CYP2C19 i/ili CYP3A4

Primena lekova za koje je poznato da indukuju izoenzime CYP2C19 i CYP3A4 (kao što su rifampicin i kantarion) može da dovede do smanjenja koncentracija esomeprazola u serumu, stimulišući metabolizam esomeprazola.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo na odraslim osobama.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno dostupnih kliničkih podataka za upotrebu esomeprazola tokom trudnoće. Podaci sa racemskom smesom, omeprazolom, iz epidemioloških studija sa većim brojem korišćenja tokom trudnoće pokazuju da nema malformativnog ni fetotoksičnog dejstva. Studije na životinjama kojima je primenjivan esomeprazol, nisu pokazale direktno ni indirektno dejstvo u pogledu embrionalnog/fetalnog razvoja. Studije na životinjama kojima je primenjivana racemska smesa, nisu ukazale na direktno ni indirektno štetno dejstvo kada je u pitanju trudnoća, porođaj ili postnatalni razvoj. Treba biti oprezan prilikom propisivanja ovog leka trudnicama.

Umereni broj podataka o trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoća), ne ukazuju na malformativno ili fetotoksično dejstvo esomeprazola.

Ispitivanja na životinjama kojima je davan esomeprazol, ne ukazuju ni na direktno, ni na indirektno štetno dejstvo koje bi dovelo do reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se esomeprazol ekskretuje u majčino mleko.

Nema dovoljno informacija o efektima esomeprazola na novorođenčad/malu decu. Esomeprazol ne treba koristiti za vreme dojenja.

Plodnost

Ispitivanja na životinjama sa racemskom smešom koja je primenjena oralno, ne ukazuju na uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Esomeprazol ima mali uticaj na upravljanje vozilom i rukovanje mašinama. Zabeležene su neželjene reakcije na lek kao što je vrtoglavica (povremeno) i zamagljen vid (retko), (videti odeljak 4.8). Ukoliko pacijenti imaju ove neželjene reakcije ne treba da voze i rukuju mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Glavobolja, bol u abdomenu, dijareja i mučnina su među neželjenim reakcijama na lek koje su najčešće zabeležene u kliničkim ispitivanjima (i takođe u postmarkeniškoj fazi upotrebe). Dodatno, bezbednosni profil je sličan za različite farmaceutske oblike, indikacije, starosne grupe i populacije pacijenata, Nema prepoznatih dozno-zavisnih neželjenih reakcija na lek.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije esomeprazolom razvrstana su po učestalosti u sledeće grupe:

- veoma često ($\geq 1/10$),
- često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$),
- povremeno ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$),
- retko ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$),
- veoma retko ($< 1/10.000$),

- nepoznato (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).
Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

	Često	Povremeno	Retko	Veoma retko	Nepoznato
Poremećaji krvi i limfnom sistemu			leukopenija, trombocitopenija	agranulocitoza, pancitopenija	
Poremećaji imunskog sistema			reakcije preosetljivosti npr. visoka temperatura, angioedem i anafilaktične reakcije/šok		
Poremećaji metabolizma i ishrane		periferni edem	hiponatremija		Hipomagnezemija (videti odeljak 4.4); teška hipomagnezemija udružena sa hipokalcemijom. hipomagnezemija udružena sa hipolakalemijom
Psihijatrijski poremećaji		nesanica	uznemirenost, zbunjenost, depresija	agresivnost, halucinacije	
Poremećaji nervnog sistema	glavobolja	nesvestica, parestezija, pospanost	poremećaj čula ukusa		
Poremećaji oka			zamućeni vid		
Poremećaji uha i lavirintu		vertoglavica			
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji			bronhospazam		
Gastrointestinalni poremećaji	bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, nadimanje, mučnina/povraćanje	suva usta	stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza		mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji		povećani enzimi jetre	hepatitis sa žuticom ili bez nje	insuficijencija jetre, encefalopatija kod pacijenata sa ranije postojećim oboljenjem jetre	
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		dermatitis, pruritus, osip, urtikarija	alopecija, fotosenzitivnost	eritem multiforme, Stivens-Džonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)	subakutni kožni lupus eritematozus (videti odeljak 4.4)

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva		fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (videti odeljak 4.4)	artralgija, mijalgija	slabost mišića	
Poremećaji bubrega urinarnog sistema				intersticijalni nefritis; zabeležena je istovremeno insuficijencija bubrega, kod pojedinih pacijenata	
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki				ginekomastija	
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene			osećanje slabosti, pojačano znojenje		

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Iskustvo sa namernim predoziranjem je veoma ograničeno. Simptomi koji su opisani prilikom primene 280 mg bili su gastrointestinalni problemi i slabost. Pojedinačne doze od 80 mgesomeprazola nisu izazvale bitne događaje. Nije poznat specifični antidot. Eesomeprazol se ekstenzivno vezuje za proteine plazme i zbog toga se ne može brzo ukloniti dijalizom. Kao i u bilo kojim drugim slučajevima predoziranja, terapija treba da bude simptomatska i treba koristiti opšte suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za lečenje peptičkog ulkusa i gastroezofagusnog refluksa. Inhibitori protonске pumpe

ATC šifra: A02BC05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola i smanjuje lučenje želudačne kiseline pomoću specifičnog ciljanog mehanizma delovanja. On je specifični inhibitor protonske pumpe u parijetalnim ćelijama. I R-izomeri i S-izomeri omeprazola imaju sličnu farmakodinamsku aktivnost.

Mehanizam delovanja

Esomeprazol je slaba baza, koncentriše se i prelazi u aktivni oblik u visoko kiseloj sredini sekretornih kanalića parijetalnih ćelija, gde inhibira enzim H^+K^+ -ATP-azu – protonsku pumpu i na taj način inhibira i bazalno i stimulirano lučenje kiseline.

Farmakodinamska dejstva

Nakon uzimanja oralne doze esomeprazola od 20 mg i 40 mg početak dejstva se javlja u roku od jednog sata. Nakon ponovljene primene 20 mg esomeprazola jednom dnevno tokom pet dana, prosečna maksimalna produkcija kiseline nakon stimulacije pentagastrinom bila je smanjena 90% kada je merena 6-7 sati nakon doziranja, petog dana.

Nakon pet dana oralne primene 20 mg i 40 mg esomeprazola kod pacijenata sa simptomatskom gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB), intragastrični pH iznad 4 održavao se tokom 13 sati odnosno 17 sati, tokom 24 sata. Udeo pacijenata kod kojih se intragastrični pH održao iznad 4 tokom najmanje 8, 12 i 16 sati, iznosio je za esomeprazol od 20 mg 76%, 54% i 24%. Odgovarajući procenti kod primene esomeprazola od 40 mg bili su 97%, 92% i 56%.

Kada se PIK koristio kao zamena za parametar koncentracije u plazmi, pokazano je da postoji uzajamni odnos između inhibicije sekrecije želudačne kiseline i izloženosti leku.

Do izlečenja refluksnog ezofagitisa sa esomeprazolom od 40 mg došlo je kod približno 78% pacijenata nakon četiri nedelje i kod 93%, nakon osam nedelja.

Terapija esomeprazolom od 20 mg dva puta dnevno u trajanju od nedelju dana i odgovarajućim antibioticima, dovela je do uspešne eradikacije bakterije *H. pylori* kod približno 90% pacijenata.

Nakon terapije eradikacije od nedelju dana, nema potrebe za daljom monoterapijom antisekretornim lekovima kod uspešnog izlečenja čira i povlačenja simptoma nekomplikovanog ulkusa duodenuma.

U randomiziranim, dvostruko slepim kliničkim istraživanjima kontrolisanim placebom, pacijenti sa endoskopski potvrđenim krvarenjem čira okarakterisani kao Forest Ia, Ib, IIa ili IIb (9%, 43%, 38% odnosno 10%) bili su randomizovani da primaju rastvor esomeprazola za infuziju (n=375) ili placebo (n=389). Nakon endoskopske hemostaze, pacijenti su primali ili 80 mg esomeprazola u obliku intravenske infuzije tokom 30 minuta, nakon čega je sledila neprekidna infuzija od 8 mg na sat ili placebo tokom 72 sata. Nakon inicijalnog perioda od 72 sata, svi pacijenti su tokom otvorenog dela ispitivanja, oralno uzimali 40 mg esomeprazola tokom 27 dana za supresiju kiseline. Pojava ponovnog krvarenja u roku od 3 dana bila je u 5,9% slučajeva u grupi koja je primala esomeprazol u poređenju sa 10,3% u grupi na placebo. Za 30 dana nakon terapije, pojava ponovnog krvarenja u grupi koja je lečena esomeprazolom je bila kod 7,7% pacijenata naspram 13,6% u grupi koja je primala placebo.

Tokom terapije antisekretornim lekovima, povećava se gastrin u serumu kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. Nivo hromogranina A (CgA) se takođe povećava zbog smanjene kiselosti u želucu. Povećan nivo CgA može interferirati sa dijagnostičkim testovima za neuroendokrine tumore. Literaturni podaci sugerišu da terapiju inhibitorima protonske pumpe treba obustaviti između 5 dana i 2 nedelje pre određivanja nivoa CgA. To omogućava da se nivo CgA koji može biti lažno povećan zbog terapije inhibitorom protonske pumpe, vrati na referentne vrednosti.

Kod nekih pacijenata, kod dece kao i kod odraslih, je primećen povećan broj ECL ćelija (engl. *enterochromafin-like cells*) ćelija, povezan sa povećanom koncentracijom gastrina u serumu, tokom dugotrajne terapije esomeprazolom. Ovi nalazi nisu od kliničkog značaja.

Tokom dugotrajne terapije antisekretornim lekovima, sa nešto većom učestalošću zabeležena je pojava gastričnih glandularnih cisti. Ove promene predstavljaju fiziološku posledicu naglašene inhibicije lučenja kiseline, benigne su i deluje da su reverzibilne.

Smanjena kiselost u želucu iz bilo kog razloga, uključujući i inhibitore protonske pumpe, povećava broj bakterija u želucu koje se obično nalaze u gastrointestinalnom traktu. Lečenje inhibitorima protonske pumpe može da dovede do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* i kod hospitalizovanih pacijenata, takođe moguće i sa *Clostridium difficile*.

Klinička efikasnost

U dva istraživanja sa ranitidinom, kao aktivnim komparatorom, esomeprazol je pokazao bolje dejstvo u lečenju čira na želucu kod pacijenata koji uzimaju lekove NSAIL grupe, uključujući COX-2 selektivne NSAIL.

U dve studije gde je poređenje vršeno u odnosu na placebo, esomeprazol je pokazao bolji učinak u prevenciji čira na želucu i dvanaestopalačnom crevu kod pacijenata koji uzimaju NSAIL (starosti > 60 i/ili sa ranijim čirom), uključujući COX-2 selektivne NSAIL.

Pedijatrijska populacija

U studiji na pedijatrijskim pacijentima sa gastroezofagealnom refluksnom bolešću (uzrasta < 1 do 17 godina) koji su bili na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe, kod 61% dece se javila hiperplazija ECL ćelija manjeg stepena sa još uvek nepoznatim kliničkim značajem, ali bez razvoja atrofičnog gastritisa ili karcinoidnih tumora.

5.2. Farmakokinetički podaci

Resorpcija

Esomeprazol je nestabilan u kiseloj sredini i primenjuje se oralno u obliku gastrorezistentnih granula. *In vivo* konverzija u R-izomer je zanemarljiva. Resorpcija esomeprazola je brza, i maksimalna koncentracija u plazmi se javlja približno 1–2 sata nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je 64% nakon pojedinačne doze od 40 mg i povećava se na 89% nakon ponovljene primene u režimu jednom dnevno. Odgovarajuće vrednosti za esomeprazol od 20 mg su 50% i 68%, tim redosledom. Unos hrane i odlaže i smanjuje resorpciju esomeprazola, međutim, to nema značajnog uticaja na dejstvo esomeprazola na intragastričnu kiselost.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju ravnoteže kod zdravih dobrovoljaca je približno 0,22 L/kg telesne mase. Esomeprazol se 97% vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Esomeprazol se u potpunosti metaboliše sistemom citohrom P450 (CYP). Najveći deo metabolizma esomeprazola zavisi od polimorfnog CYP2C19, koji je odgovoran za stvaranje hidroksi- i desmetil metabolita esomeprazola. Ostatak metabolizma zavisi od druge specifične izoforme, CYP3A4, odgovorne za formiranje esomeprazol sulfona, osnovnog metabolita u plazmi.

Eliminacija

Parametri koji su navedeni u daljem tekstu prikazuju uglavnom farmakokinetiku kod pojedinaca sa funkcionalnim CYP2C19 enzimom, ekstenzivni metabolizeri.

Ukupni klirens u plazmi je 17 L/h nakon pojedinačne doze i oko 9 L/h nakon ponovljene primene. Poluvreme eliminacije u plazmi je oko 1,3 sata nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno. Esomeprazol se u potpunosti eliminiše iz plazme između doza, bez tendencije za akumulacijom prilikom primene od jednom dnevno.

Osnovni metaboliti esomeprazola nemaju dejstva na lučenje želudačne kiseline. Približno 80% oralne doze esomeprazola se izlučuje u obliku metabolita putem urina, dok se preostali deo doze izlučuje u fecesu. Manje od 1% osnovnog leka se može naći u urinu.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika esomeprazola je istraživana sa dozama do 40 mg dva puta dnevno. Površina ispod krive (PIK) koja pokazuje zavisnost koncentracije u plazmi i proteklog vremena, povećava sa se sa ponovljenom primenom esomeprazola. Ovo povećanje je zavisno od doze i dovodi do povećanja vrednosti PIK koje je veće od onog proporcionalnog sa dozom nakon ponovljene primene. Ova zavisnost od proteklog vremena i doze javlja se zbog smanjenja metabolizma pri prvom prolasku i sistemskog klirensa, verovatno izazvanog inhibicijom enzima CYP2C19 esomeprazolom i/ili njegovim sulfon metabolitima.

Posebne populacije pacijenata

Slabi metabolizeri

Kod približno $2,9 \pm 1,5\%$ populacije javlja se nedostatak funkcionalnog enzima CYP2C19 i oni se nazivaju slabi metabolizeri. Kod ovih pojedinaca metabolizam esomeprazola se verovatno uglavnom katalizuje enzimom CYP3A4. Nakon ponovljene primene 40 mg esomeprazola jednom dnevno, srednja vrednost PIK-a povećala se približno 100% kod slabih metabolizera u odnosu na ispitanike koji su imali funkcionalni enzim CYP2C19 (ekstenzivni metabolizeri). Srednja maksimalna koncentracija u plazmi bila je povećana za oko 60%. Ovi nalazi nemaju uticaja na doziranje esomeprazola.

Uticaj pola

Nakon pojedinačne doze od 40 mg esomeprazola srednja vrednost PIK-a je bila približno 30% veća kod žena nego kod muškaraca. Nije bilo razlike između polova nakon ponovljene primene jednom dnevno. Ovi nalazi nemaju uticaja na doziranje esomeprazola.

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam esomeprazola kod pacijenata sa blagom do umerenom disfunkcijom jetre može biti umanjen. Stopa metabolizma je smanjena kod pacijenata sa ozbiljnom disfunkcijom jetre što dovodi do udvostručenja PIK-a za esomeprazol. Zbog toga se ne sme preći maksimalna doza od 20 mg kod pacijenata sa ozbiljnom disfunkcijom jetre.

Ni esomeprazol ni njegovi glavni metaboliti nemaju nikakvu tendenciju za akumuliranje pri doziranju od jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedene studije kod pacijenata sa umanjenom funkcijom bubrega. S obzirom na to da su bubrezi odgovorni za ekskreciju metabolita esomeprazola, ali ne i za eliminaciju osnovnog jedinjenja, ne očekuje se da će metabolizam esomeprazola biti promenjen kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega.

Stariji

Metabolizam esomeprazola nije značajno izmenjen kod starijih ispitanika (starosti 71-80 godina).

Pedijatrijska populacija

Adolescenti starosti 12-18 godina:

Nakon ponovljene primene doze od 20 mg i 40 mg esomeprazola, ukupna izloženost (PIK) i vreme za koje se postigne maksimalna koncentracija leka u plazmi (t_{max}) kod dece uzrasta 12 do 18 godina, bilo je slično kao kod odraslih za obe doze esomeprazola.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja, odnosno konvencionalne studije bezbednosne farmakologije, ponovljenih doza toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i toksičnosti razvoja, nisu pokazale posebne opasnosti za ljude. Neželjene reakcije koje nisu primećene u kliničkim studijama, ali su uočene kod životinja sa izloženošću dejstvu leka koja je slična kliničkoj izloženosti i sledeće su:

U ispitivanjima karcinogenosti na pacovima sa racemskom smešom uočeni su hiperplazija želudačnih ECL ćelija i karcinoidni tumori. Ovi gastrični efekti kod pacova su posledica produžene, izražene hipergastrinemije do koje dolazi sekundarno usled smanjene produkcije želudačne kiseline i uočeni su posle dugotrajnog tretiranja pacova inhibitorima sekrecije želudačne kiseline.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Pomoćne supstance u jezgru kapsule:

šećerne sfere (saharoza i škrob, kukuruzni)

povidon K30

natrijum-laurilsulfat

talk

makrogol 6000

magnezijum-karbonat, teški

metakrilna kiselina – etilakrilat kopolimer (1:1) disperzija 30%

polisorbat 80

titan-dioksid (E171)

Opadry II White 85F28751 (polivinil-alkohol, titan-dioksid (E171), makrogol 3000, talk)

Pomoćne supstance u tvrdoj želatinskoj kapsuli:

želatin

titan-dioksid (E171)

gvožđe(III)-oksid, crveni (E172)

6.2. Inkompatibilnost

Inkompatibilije nisu poznate.

6.3. Rok upotrebe

2 godine

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C, u originalnom pakovanju radi zaštite od vlage.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje:

Blister (OPA/Al/PE folija+ desikant, Al+PE folija) sa 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih ili

blister (OPA/Al/PVC folija, Al folija) sa 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih.

Spoljašnje pakovanje: Složiva kartonska kutija sa 1, 2 ili 4 blistera (ukupno 7, 14 ili 28 gastrozistentnih kapsula, tvrdih) sa po 7 gastrozistentnih kapsula, tvrdih i Uputstvom za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Neupotrebljeni lek se uništava u skladu sa važećim propisima.

Primena pomoću želudačne sonde

1. Otvorite kapsulu i ispraznite zrnca u odgovarajući špric zatim dopunite špric sa približno 25 mL vode i približno 5 mL vazduha.
Za neke sonde se mora staviti 50 mL vode da bi se sprečilo da zrnca zapuše sondu.
2. Odmah promućkajte špric (oko 2 minuta) da bi se granule ravnomerno rasporedile u čitavom rastvoru.
3. Postavite špric u uspravan položaj i proverite da vrh nije zapušten.
4. Pričvrstite špric za sondu zadržavajući uspravan položaj.

5. Promućkajte špric i okrenite ga vrhom nadole. Odmah ubrizgajte 5–10 mL u sondu. Okrenite špric nakon ubrizgavanja i promućkajte (špric se mora držati uspravno, sa vrhom okrenutim nagore da bi se izbeglo zapušenje vrha).
6. Okrenite špric vrhom nadole i odmah ubrizgajte drugih 5–10 mL u sondu. Ponavljajte ovaj postupak dok se špric ne isprazni.
7. Napunite špric sa 25 mL vode i 5 mL vazduha i ponovite korak 5 da bi se sprale naslage koje mogu ostati u špricu. Za neke sonde neophodno je 50 mL vode.

7. NOSILAC DOZVOLE

KRKA-FARMA D.O.O. BEOGRAD, Jurija Gagarina 26/V/II, Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

515-01-01810-16-002 (Emanera, gastrozistentne kapsule, tvrde, 7 x (20mg))

515-01-01812-16-001 (Emanera, gastrozistentne kapsule, tvrde, 14 x (20mg))

515-01-01814-16-001 (Emanera, gastrozistentne kapsule, tvrde, 28 x (20mg))

515-01-01816-16-001 (Emanera, gastrozistentne kapsule, tvrde, 7 x (40mg))

515-01-01818-16-001 (Emanera, gastrozistentne kapsule, tvrde, 14 x (40mg))

515-01-01821-16-001 (Emanera, gastrozistentne kapsule, tvrde, 28 x (40mg))

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole: 19.08.2011.

Datum poslednje obnove dozvole: 15.05.2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Maj, 2017.