

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1 DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esomeprazol Terapia 20 mg capsule gastrorezistente
Esomeprazol Terapia 40 mg capsule gastrorezistente

2 COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

20 mg: Fiecare capsulă gastrorezistentă conține esomeprazol 20 mg sub formă de esomeprazol magneziu amorf.

40 mg: Fiecare capsulă gastrorezistentă conține esomeprazol 40 mg sub formă de esomeprazol magneziu amorf.

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

20 mg: Fiecare capsulă gastrorezistentă conține sfere de zahăr 15 mg.

40 mg: Fiecare capsulă gastrorezistentă conține sfere de zahăr 30 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3 FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Esomeprazol Terapia 20 mg capsule gastrorezistente sunt capsule gelatinoase tari având lungimea de aproximativ 15 mm, cu capac și corp roz deschis opac, inscripționate cu „E7” cu cerneală neagră, umplute cu pelete aproape albe până la brun.

Esomeprazol Terapia 40 mg capsule gastrorezistente sunt capsule gelatinoase tari având lungimea de aproximativ 16 mm, cu capac și corp roșu cărămiziu opac, inscripționate cu „E8” cu cerneală neagră umplute cu pelete aproape albe până la brun.

4 DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Esomeprazol Terapia capsule este indicat la adulți pentru:

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

- tratamentul esofagitei erozive de reflux,
- tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită vindecată pentru prevenirea recurenței,
- tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE).

În asociere cu o schemă terapeutică antibacteriană adecvată pentru eradicarea *Helicobacter pylori* și

- vindecarea ulcerului duodenal asociat infecției cu *Helicobacter pylori* și
- prevenirea recurenței ulcerelor peptice la pacienții cu ulcere asociate infecției cu *Helicobacter pylori*.

Pacienți care necesită tratament continuu cu AINS

- vindecarea ulcerelor gastrice asociate tratamentului cu AINS,
- prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc.

Tratamentul prelungit după prevenția recurenței episoadelor de sângerare în ulcerele peptice, cu medicație administrată intravenos.

Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison.

Esomeprazol Terapia capsule este indicat la adolescenți cu vârsta începând de la 12 ani pentru:

Boală de reflux gastro-esofagian (BRGE)

- tratamentul esofagitei erozive de reflux,
- tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită vindecată pentru prevenirea recurenței,
- tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE).

În asociere cu antibiotice pentru tratamentul ulcerului duodenal cauzat de *Helicobacter pylori*.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

- tratamentul esofagitei erozive de reflux

40 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni.

Se recomandă un tratament suplimentar de 4 săptămâni pentru pacienții la care esofagita nu a fost vindecată sau care au simptome persistente.

- tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită vindecată pentru prevenirea recurenței
20 mg o dată pe zi.

- tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE)

20 mg o dată pe zi la pacienții fără esofagită. Dacă nu s-a obținut controlul simptomelor după 4 săptămâni, pacientul trebuie investigat suplimentar. După remiterea simptomelor, un control al simptomelor ulterioare poate fi obținut utilizând doza de 20 mg o dată pe zi. Poate fi utilizată la cerere o schemă de administrare cu 20 mg o dată pe zi, la nevoie. La pacienții tratați cu AINS cu risc de a dezvolta ulcere gastrice și duodenale, nu este recomandat controlul simptomelor ulterioare utilizând o schemă de administrare la cerere.

În asociere cu o schemă terapeutică antibacteriană adecvată pentru eradicarea Helicobacter pylori și

- vindecarea ulcerului duodenal asociat infecției cu Helicobacter pylori și
- prevenirea recurenței ulcerelor gastro-duodenale la pacienții cu ulcere asociate infecției cu Helicobacter pylori.

esomeprazol 20 mg în asociere cu amoxicilină 1 g și claritromicină 500 mg, toate de două ori pe zi timp de 7 zile.

Pacienți care necesită tratament continuu cu AINS

- vindecarea ulcerelor gastrice asociate tratamentului cu AINS:

Doza uzuală este de 20 mg o dată pe zi. Durata tratamentului este de 4-8 săptămâni.

- prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc:
20 mg o dată pe zi

Tratamentul prelungit după prevenția repetării episoadelor de sângerare a ulcerelor peptice, cu medicație administrată intravenos.

40 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni, după prevenirea a recurenței episoadelor de sângerare în ulcerele peptice, cu medicație administrată intravenos.

Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

Doza inițială recomandată este de esomeprazol 40 mg de două ori pe zi. Ulterior, doza trebuie ajustată individual și tratamentul continuat atât timp cât este indicat clinic. În funcție de datele clinice disponibile, majoritatea pacienților pot fi controlați cu doze cuprinse între 80 și 160 mg de

esomeprazol zilnic. În cazul dozelor de peste 80 mg pe zi, doza trebuie divizată și administrată de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală. Din cauza experienței limitate la pacienții cu insuficiență renală severă, acești pacienți trebuie tratați cu atenție (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu trebuie depășită o doză maximă de esomeprazol 20 mg (vezi pct. 5.2).

Pacienți vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Copii și adolescenți

Adolescenți începând cu vârsta de 12 ani

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

- tratamentul esofagitei erozive de reflux

40 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni. Se recomandă un tratament suplimentar de 4 săptămâni pentru pacienții la care esofagita nu a fost vindecată sau care au simptome persistente.

- tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită vindecată pentru prevenirea recurenței

20 mg o dată pe zi.

- tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE)

20 mg o dată pe zi la pacienții fără esofagită. Dacă nu s-a obținut controlul simptomelor după 4 săptămâni, pacientul trebuie investigat suplimentar. Odată ce simptomele s-au remis, controlul ulterior al simptomelor poate fi obținut utilizând doza de 20 mg o dată pe zi.

Tratamentul ulcerului duodenal cauzat de Helicobacter pylori

Atunci când se selectează tratamentul de asociere adecvat, trebuie avute în vedere ghidurile oficiale naționale, regionale și locale cu privire la rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai frecvent de 7 zile, dar uneori până la 14 zile) și utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Tratamentul trebuie supravegheat de un specialist.

Dozele recomandate sunt:

Greutatea	Doze
30 - 40 kg	Asocierea cu două antibiotice: Esomeprazol 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritromicină 7,5 mg/kg corp, administrate toate împreună, de două ori pe zi, timp de o săptămână.
> 40 kg	Asocierea cu două antibiotice: Esomeprazol 20 mg, amoxicilină 1 g și claritromicină 500 mg, administrate toate împreună, de două ori pe zi, timp de o săptămână.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Esomeprazol Terapia capsule nu trebuie utilizat la copii cu vârsta sub 12 ani, întrucât nu sunt disponibile date. Alte forme farmaceutice ale esomeprazolului pot fi mai potrivite pentru această grupă de vârstă.

Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu lichid. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Pentru pacienții cu dificultăți la înghițire, capsulele pot fi deschise și conținutul dispersat în jumătate de pahar de apă plată. Nu trebuie utilizate alte lichide, întrucât învelișul enteric se poate dizolva.

Lichidul cu peletele se bea **imediat**. Se clătește paharul cu jumătate de pahar cu apă și se bea. Peletele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Pentru pacienții care nu pot înghiți, capsulele pot fi dispersate în apă plată și administrate printr-o sondă gastrică. Este important să se verifice cu atenție dimensiunile seringii alese și sondei.

Pentru instrucțiunile de preparare și administrare vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la substituenți de benzimidazoli sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Esomeprazolul nu trebuie utilizat concomitent cu nelfinavir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În prezența oricărui simptom alarmant (de exemplu scădere în greutate neintenționată semnificativă, vărsături recurente, disfagie, hematemeză sau melenă) și când se suspectează sau este confirmată prezența unui ulcer gastric, trebuie exclus diagnosticul de malignitate, întrucât tratamentul cu esomeprazol poate ameliora simptomele și întârzia diagnosticul.

Utilizarea de lungă durată

Pacienții cu tratament de lungă durată (în special cei tratați pentru mai mult de 1 an) trebuie monitorizați periodic.

Tratamentul la cerere

Pacienții cu tratament la cerere trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă simptomele își modifică caracteristicile.

Eradicarea infecției cu *Helicobacter pylori*

Când se prescrie esomeprazol pentru eradicarea *Helicobacter pylori*, trebuie avute în vedere interacțiunile medicamentoase posibile pentru toate componentele triplei terapii. Claritromicina este un inhibitor puternic al citocromului CYP3A4, deci trebuie avute în vedere contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase ale claritromicinei atunci când se utilizează terapia triplă la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente metabolizate pe calea CYP3A4, cum este cisaprida.

Infecții gastro-intestinale

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la un risc ușor crescut de infecții gastro-intestinale, de exemplu cu Salmonella și Campylobacter (vezi pct. 5.1).

Absorbția vitaminei B₁₂

Esomeprazolul, la fel ca toate medicamentele blocante ale acidității, poate reduce absorbția vitaminei B₁₂ (cianocobalamină) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul terapiei de lungă durată la pacienți cu depozite corporale reduse sau factori de risc pentru o absorbție redusă a vitaminei B₁₂.

Hipomagneziemie

S-au raportat cazuri de hipomagneziemie severă la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai pompei de protoni (IPP), cum este esomeprazolul, timp de cel puțin trei luni și, în cele mai multe cazuri, timp de un an. Pot apărea manifestări grave de hipomagneziemie, cum sunt fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar acestea pot debuta insidios și pot fi ignorate. La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagneziemia s-a ameliorat după tratamentul de substituție cu magneziu și încetarea administrării IPP.

La pacienții la care se anticipează un tratament prelungit sau cărora li se administrează IPP în asociere cu digoxină sau cu medicamente care pot cauza hipomagneziemie (de exemplu diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare determinarea concentrațiilor de magneziu înaintea începerii tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

Riscul de fracturi

Inhibitorii pompei de protoni, în special atunci când sunt utilizați în doze mari și pe perioade de timp prelungite (> 1 an), pot determina o creștere modestă a riscului de apariție a fracturilor la nivelul șoldului, articulației mâinii și coloanei vertebrale, predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale sugerează faptul că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul general de fracturi cu 10-40%. Această creștere poate fi parțial cauzată de alți factori de risc. Pacienților cu risc de osteoporoză trebuie să li se acorde asistență medicală conform ghidurilor clinice curente și trebuie să li se administreze un aport adecvat de vitamină D și calciu.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii pompei de protoni sunt asociați cu cazuri foarte puțin frecvente de LECS. Dacă apar leziuni, în special la nivelul zonelor pielii expuse la soare, și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală și profesionistul din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere încetarea tratamentului cu esomeprazol. LECS după un tratament anterior cu un inhibitor al pompei de protoni poate crește riscul de LECS cu alți inhibitori ai pompei de protoni.

Asocierea cu alte medicamente

Administrarea concomitentă a esomeprazolului cu atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă asocierea atazanavirului cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă în combinație cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg, cu ritonavir 100 mg; nu se va depăși doza de 20 mg de esomeprazol.

Esomeprazol este un inhibitor al CYP2C19. La inițierea sau încheierea tratamentului cu esomeprazol, trebuie avută în vedere posibilitatea interacțiunilor cu medicamentele metabolizate prin intermediul CYP2C19. Este observată o interacțiune între clopidogrel și esomeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă de esomeprazol și clopidogrel.

Când se prescrie esomeprazol pentru tratamentul la cerere, trebuie luate în considerare implicațiile privind interacțiunile cu alte medicamente pe seama fluctuațiilor concentrațiilor plasmatice ale esomeprazolului. Vezi pct. 4.5.

Sucroză

Acest medicament conține sucroză. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Interferența cu analizele de laborator

Creșterea valorilor cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumori neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu esomeprazol trebuie încetat cu cel puțin 5 zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1) Dacă valorile CgA și gastrinei nu au revenit la intervalul de referință după determinarea inițială, evaluările trebuie repetate la 14 zile după încetarea tratamentului cu inhibitor al pompei de protoni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale esomeprazolului asupra farmacocineticii altor medicamente

Inhibitori de protează

S-a raportat că omeprazolul interacționează cu unii inhibitori de proteaze. Importanța clinică și mecanismele aflate în spatele acestor interacțiuni raportate nu sunt întotdeauna cunoscute. Creșterea pH-ului gastric în cursul tratamentului cu omeprazol poate modifica absorbția inhibitorilor de protează. Alte posibile mecanisme de interacțiune sunt prin inhibarea CYP2C19.

Pentru atazanavir și nelfinavir au fost raportate concentrații serice scăzute în cazul administrării concomitente cu omeprazolul, administrarea concomitentă nefiind recomandată. Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) și atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat o scădere substanțială a expunerii la atazanavir (o scădere cu aproximativ 75% a ASC, C_{max} și C_{min}). Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazolului asupra expunerii la atazanavir. Administrarea concomitentă de omeprazol (20 mg o dată pe zi) și atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat o scădere de aproximativ 30% a expunerii la atazanavir, comparativ cu expunerea observată în cazul administrării de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, fără omeprazol 20 mg o dată pe zi. Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) a redus valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{min} pentru nelfinavir cu 36-39%, în timp ce valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{min} pentru metabolitul activ farmacologic M8 au fost reduse cu 75-92%. Din cauza efectelor farmacodinamice și proprietăților farmacocinetice ale omeprazolului și esomeprazolului, administrarea concomitentă cu esomeprazol și atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4), iar administrarea concomitentă cu esomeprazol și nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pentru saquinavir (administrat concomitent cu ritonavir) au fost raportate concentrații serice crescute (80-100%) în timpul tratamentului concomitent cu omeprazol (40 mg o dată pe zi). Tratamentul cu omeprazol 20 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la darunavir (administrat concomitent cu ritonavir) și amprenavir (administrat concomitent cu ritonavir). Tratamentul cu omeprazol 20 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la amprenavir (administrat sau nu concomitent cu ritonavir). Tratamentul cu omeprazol 40 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la lopinavir (administrat concomitent cu ritonavir).

Metotrexat

În cazul administrării în asociere cu IPP, s-au raportat creșteri ale concentrațiilor serice de metotrexat la unii pacienți. În cazul administrării unei doze mari de metotrexat, trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu esomeprazol.

Tacrolimus

În cazul administrării concomitente de esomeprazol, s-a raportat creșterea concentrațiilor serice de tacrolimus. Trebuie efectuată o monitorizare susținută a concentrațiilor de tacrolimus, precum și a funcției renale (clearance-ului creatininei) și la nevoie, trebuie ajustată doza de tacrolimus.

Medicamente cu absorbție dependentă de pH

Supresia acidității gastrice în timpul tratamentului cu esomeprazol și alți IPP poate scădea sau crește absorbția medicamentelor cu absorbție dependentă de pH-ul gastric. La fel ca în cazul altor medicamente care scad aciditatea intragastrică, absorbția medicamentelor precum ketoconazol, itraconazol și erlotinib poate scădea, iar absorbția digoxinei poate crește în timpul tratamentului cu esomeprazol. Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg pe zi) și digoxină la subiecții sănătoși a crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10% (până la 30% la doi din zece subiecți). Toxicitatea digoxinei a fost raportată rar. Cu toate acestea, se recomandă precauție atunci când esomeprazolul este administrat în doze mari la pacienți vârstnici. Monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie apoi susținută.

Medicamente metabolizate de citocromul CYP2C19

Esomeprazolul inhibă CYP2C19, enzima principală implicată în metabolizarea esomeprazolului. Prin urmare, când esomeprazolul este administrat concomitent cu medicamente metabolizate de către citocromul CYP2C19, cum sunt diazepam, citalopram, imipramină, clomipramină, fenitoină etc., concentrațiile plasmatiche ale acestor substanțe active pot crește și poate fi necesară o reducere a dozei. Acest lucru trebuie luat în considerare, în special când se prescrie esomeprazol pentru tratamentul la cerere.

Diazepam

Administrarea concomitentă de esomeprazol 30 mg a determinat o scădere cu 45% a clearance-ului diazepamului, un substrat al CYP2C19.

Fenitoină

Administrarea concomitentă de esomeprazol 40 mg a determinat o creștere cu 13% a concentrațiilor plasmatiche minime ale fenitoinii la pacienții epileptici. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale fenitoinii la inițierea sau retragerea tratamentului cu esomeprazol.

Voriconazol

Omeprazolul (40 mg o dată pe zi) a crescut C_{max} și ASC_{τ} pentru voriconazol (un substrat al CYP2C19) cu 15%, respectiv 41%.

Cilostazol

Omeprazolul, precum și esomeprazolul se comportă ca inhibitori ai CYP2C19. Omeprazolul, administrat în doze de 40 mg la pacienți sănătoși în cadrul unui studiu încrucișat, a determinat creșterea C_{max} și ASC pentru cilostazol cu 18% și respectiv 26%, iar pentru unul dintre metabolii săi activi, cu 29% și respectiv 69%.

Cisapridă

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă de esomeprazol 40 mg a determinat o creștere cu 32% a ariei de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) și o prelungire cu 31% a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$), dar nu și o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatiche maxime pentru cisapridă. Prelungirea ușoară a intervalului QT observată după administrarea cisapridei în monoterapie nu s-a accentuat la administrarea concomitentă de cisapridă cu esomeprazol (vezi și pct. 4.4).

Warfarină

Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă de esomeprazol 40 mg la pacienții tratați cu warfarină a evidențiat că timpul de coagulare a fost în limite normale. Cu toate acestea, după punerea pe piață, au fost raportate câteva cazuri izolate, semnificative clinic, de creștere a INR în timpul tratamentului concomitent. Se recomandă monitorizare la inițierea sau încheierea tratamentului concomitent cu esomeprazol în timpul tratamentului cu warfarină sau alți derivați de cumarină.

Clopidogrel

Rezultatele studiilor efectuate la subiecți sănătoși au indicat o interacțiune farmacocinetică (FC)/farmacodinamică (FD) între clopidogrel (300 mg doză de încărcare/75 mg doză zilnică de întreținere) și esomeprazol (40 mg zilnic pe cale orală), ducând la scăderea expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului cu o medie de 40% și la scăderea inhibării maxime a agregării plachetare (indusă de ADP) cu o medie de 14%.

Atunci când clopidogrelul a fost administrat în asociere cu o combinație în doză fixă de esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg comparativ cu clopidogrel în monoterapie în cadrul unui studiu efectuat la subiecți sănătoși, a existat o scădere a expunerii cu aproape 40% a metabolitului activ al clopidogrelului. Cu toate acestea, nivelurile maxime de inhibare a agregării plachetare (indusă de ADP) la acești subiecți au fost aceleași pentru grupurile de tratament cu clopidogrel și cu clopidogrel + (esomeprazol + ASA) în asociere.

În studiile observaționale, precum și în studiile clinice, au fost raportate date inconsecvente cu privire la implicațiile clinice ale unei interacțiuni FC/FD a esomeprazolului în legătură cu evenimentele cardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de clopidogrel trebuie descurajată.

Medicamente investigate fără interacțiuni relevante din punct de vedere clinic

Amoxicilină și chinidină

Nu au fost evidențiate efecte relevante din punct de vedere clinic ale esomeprazolului asupra farmacocineticii amoxicilinei sau chinidinei.

Naproxen sau rofecoxib

Studiile care evaluează administrarea concomitentă de esomeprazol și naproxen sau rofecoxib nu au identificat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic în timpul studiilor de scurtă durată.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii esomeprazolului

Medicamentele care inhibă CYP2C19 și/sau CYP3A4

Esomeprazolul este metabolizat de CYP2C19 și CYP3A4. Administrarea concomitentă de esomeprazol și un inhibitor al CYP3A4, claritromicină (500 mg de două ori pe zi) a determinat dublarea expunerii (ASC) la esomeprazol. Administrarea concomitentă de esomeprazol și un inhibitor mixt al CYP2C19 și CYP3A4 poate determina mai mult decât dublarea expunerii la esomeprazol. Voriconazolul, un inhibitor al CYP2C19 și CYP3A4, a crescut ASC_τ pentru omeprazol cu 280%. O ajustare a dozei de esomeprazol nu este în general necesară în niciuna dintre aceste situații. Cu toate acestea, ajustarea dozei trebuie avută în vedere la pacienții cu insuficiență hepatică severă și dacă este indicat tratamentul de lungă durată.

Medicamentele care induc CYP2C19 și/sau CYP3A4

Medicamentele cunoscute pentru inducerea CYP2C19 sau CYP3A4 sau ambelor (precum rifampicina și sunătoarea) pot determina concentrații serice scăzute de esomeprazol prin accelerarea metabolizării esomeprazolului.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Conform unui număr moderat de date (între 300 și 1000 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneonatale ale esomeprazolului. Datele din studiile epidemiologice privind administrarea unui amestec racemic de omeprazol la un număr mare de sarcini expuse nu au evidențiat efecte malformative sau fetotoxice. Studiile la animale cu esomeprazol nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embriofetale. Studiile la animale cu amestecul racemic nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, nașterii sau dezvoltării postnatale. Trebuie manifestată precauție în cazul prescrierii la femeia gravidă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă esomeprazolul se excretă în laptele uman. Există informații insuficiente cu privire la efectele esomeprazolului asupra nou-născuților/sugarilor. Esomeprazolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale cu amestecul racemic de omeprazol administrat pe cale orală nu au indicat efecte asupra fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Esomeprazolul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate reacții adverse cum sunt amețelile (mai puțin frecvente) și vederea încețoșată (rară) (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cefaleea, durerea abdominală, diareea și greața sunt printre reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice (și de asemenea în urma utilizării după punerea pe piață). În plus, profilul de

siguranță este similar pentru diferitele forme farmaceutice, indicații de tratament, grupe de vârstă și grupe de pacienți. Nu au fost observate reacții adverse legate de doză.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse au fost identificate sau suspectate în programul de studii clinice pentruesomeprazol și după punerea pe piață. Niciuna dintre acestea nu a fost considerată a depinde de doză. Reacțiile sunt clasificate în funcție de frecvență: foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ și $<1/10$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $<1/100$; rare $\geq 1/10000$ și $<1/1000$, foarte rare $< 1/10000$, cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	Rare	Leucopenie, trombocitopenie
	Foarte rare	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem și reacție anafilactică/șoc
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Edem periferic
	Rare	Hiponatremie
	Frecvență necunoscută	Hipomagneziemie (vezi pct. 4.4); hipomagneziemia severă se poate corela cu hipocalcemia. Hipomagneziemia poate fi de asemenea asociată cu hipokaliemia.
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie
	Rare	Agitație, confuzie, depresie
	Foarte rare	Agresivitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli, parestezie, somnolență
	Rare	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	Rare	Vedere încetșoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipi ai glandelor fundice (benigni)
	Mai puțin frecvente	Xerostomie
	Rare	Stomatită, candidoză gastro-intestinală
	Frecvență necunoscută	Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
	Rare	Hepatită cu sau fără icter
	Foarte rare	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu afecțiune hepatică preexistentă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
	Rare	Alopecie, fotosensibilitate
	Foarte rare	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	Frecvență necunoscută	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4).
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Fractură la nivelul șoldului, articulației mâinii sau coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4)
	Rare	Artralgie, mialgie
	Foarte rare	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Nefrită interstițială; la unii pacienți a fost raportată concomitent insuficiență renală.
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte rare	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Stare generală de rău, hipersudorație

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucuresti 011478- RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Există o experiență foarte limitată referitor la supradozajul intenționat. Simptomele descrise în legătură cu doza de 280 mg au fost simptome gastro-intestinale și slăbiciune. Administrarea de doze unice de esomeprazol 80 mg a rămas fără urmări negative. Nu se cunoaște niciun antidot specific. Esomeprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche și, ca urmare, nu este ușor dializabil. Similar oricărui caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și trebuie utilizate măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale.

5 PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tulburări de aciditate, inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC05

Esomeprazolul este izomerul S- al omeprazolului și reduce secreția acidă gastrică printr-un mecanism de acțiune țintit specific. Este un inhibitor specific al pompei de acid din celulele parietale. Ambii izomeri -S și -R ai omeprazolului au activitate farmacodinamică similară.

Mecanism de acțiune

Esomeprazolul este o bază slabă și este concentrat și convertit în forma activă în mediul puternic acid din canaliculiile secretorii ai celulei parietale, unde inhibă enzima ATP-ază H^+K^+ – pompa de acid și inhibă atât secreția acidă bazală, cât și secreția acidă stimulată.

Efecte farmacodinamice

După administrarea orală a unor doze de esomeprazol 20 mg și 40 mg, efectul debutează în interval de o oră. După administrarea de doze repetate de esomeprazol 20 mg o dată pe zi timp de cinci zile,

valoarea medie a secreției maxime de acid după stimularea cu pentagastrină scade cu 90% la determinarea efectuată cu 6-7 ore după administrarea dozei în cea de-a cincea zi.

După cinci zile de administrare orală a unor doze de esomeprazol 20 mg și 40 mg, s-a menținut un pH intragastric de peste 4 pentru un timp mediu de 13 ore și, respectiv, 17 ore pe o durată de 24 ore la pacienții cu BRGE simptomatică. Procentul de pacienți la care s-a menținut pH-ul intragastric peste 4 pentru cel puțin 8, 12 și respectiv 16 ore a fost de 76%, 54%, respectiv 24% pentru esomeprazol 20 mg. Procentele corespunzătoare pentru esomeprazol 40 mg au fost 97%, 92% și 56%.

Utilizând ASC ca parametru surogat pentru concentrația plasmatică, s-a evidențiat o relație între inhibarea secreției acide și expunere.

Vindecarea esofagitei de reflux prin administrarea de esomeprazol 40 mg apare la aproximativ 78% dintre pacienți după 4 săptămâni și la 93% după 8 săptămâni.

O săptămână de tratament cu esomeprazol 20 mg administrat de două ori pe zi și antibiotice adecvate determină eradicarea cu succes a *H. pylori* la aproximativ 90% dintre pacienți.

În cazul ulcerelor duodenale necomplicate, după administrarea timp de o săptămână a tratamentului de eradicare, nu este necesară administrarea ulterioară de medicamente antisecretoorii în monoterapie pentru vindecarea efectivă a ulcerului și remiterea simptomelor.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pacienții cu sângerare confirmată endoscopic asociată unui ulcer peptic, clasificată ca Forrest Ia, Ib, IIa sau IIb (9%, 43%, 38% și respectiv 10%) au fost randomizați pentru a li se administra esomeprazol soluție perfuzabilă (n=375) sau placebo (n=389). În urma hemostazei endoscopice, pacienților li s-a administrat fie esomeprazol 80 mg sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute, urmată de o perfuzie continuă de 8 mg pe oră, fie placebo timp de 72 ore. După perioada inițială de 72 ore, la toți pacienții s-a administrat esomeprazol 40 mg pe cale orală în regim deschis, timp de 27 zile, pentru supresia secreției acide. Rata de recurență a sângerării în decurs de 3 zile a fost de 5,9% pentru grupul tratat cu esomeprazol, comparativ cu 10,3% pentru grupul tratat cu placebo. La 30 zile de la finalizarea tratamentului, recurența sângerării pentru grupul tratat cu esomeprazol față de grupul tratat cu placebo a fost de 7,7% comparativ cu 13,6%.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretoorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește ca răspuns la scăderea secreției acide. De asemenea, CgA crește din cauza acidității gastrice scăzute. Creșterea valorilor CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumori neuroendocrine. Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie încetat cu 5 zile și 2 săptămâni anterior determinărilor CgA. Acest lucru va permite revenirea valorilor CgA, care ar putea fi accidental crescute ca urmare a unui tratament cu IPP, în intervalul de referință.

În timpul tratamentului de lungă durată cu esomeprazol, atât la copii, cât și la adulți s-a observat o creștere a numărului de celule enterocromafine, posibil asociată cu creșterea concentrațiilor serice ale gastrinei. Aceste descoperiri nu sunt considerate a avea semnificație clinică.

În timpul tratamentului de lungă durată cu medicamente antisecretoorii, s-a raportat apariția chisturilor glandulare gastrice, cu o frecvență în oarecare măsură crescută. Aceste modificări reprezintă o consecință fiziologică a inhibării pronunțate a secreției acide, sunt benigne și par a fi reversibile.

Scăderea acidității gastrice prin orice metode, inclusiv inhibitorii pompei de protoni, crește numărul la nivel gastric al bacteriilor prezente în mod normal în tractul gastrointestinal. Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la un risc ușor crescut de infecții gastro-intestinale, cum sunt cele cu *Salmonella* și *Campylobacter* și, în cazul pacienților spitalizați, posibil de asemenea cu *Clostridium difficile*.

Eficacitate clinică

În două studii în care s-a utilizat drept comparator activ ranitidina, esomeprazolul a demonstrat un efect mai bun în vindecarea ulcerelor gastrice la pacienții care utilizează AINS, incluzând AINS din clasa inhibitorilor selectivi ai COX-2.

În două studii cu comparator placebo, esomeprazolul a demonstrat un efect mai bun în profilaxia apariției ulcerelor gastrice și duodenale la pacienții care utilizează AINS (cu vârsta peste 60 ani și/sau cu ulcer în antecedente), incluzând AINS din clasa inhibitorilor selectivi ai COX-2.

Copii și adolescenți

Într-un studiu efectuat la copii și adolescenți cu BRGE (vârsta <1 până la 17 ani) la care s-a administrat tratament de lungă durată cu IPP, 61% dintre copii au dezvoltat grade minore de hiperplazie a celulelor enterocromafine, fără semnificație clinică cunoscută și fără dezvoltarea gastritei atrofice sau a tumorilor carcinoide.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Esomeprazolul este instabil în mediu acid și se administrează oral sub formă de granule enterosolubile. *In vivo*, conversia la izomerul R este neglijabilă. Absorbția esomeprazolului este rapidă, cu concentrații plasmatiche maxime care apar la 1-2 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută este de 64% după o doză unică de 40 mg și crește la 89% după administrarea de doze unice zilnice repetate. Valorile corespunzătoare pentru esomeprazol 20 mg sunt 50%, respectiv 68%.

Ingestia de alimente întârzie și scade absorbția esomeprazolului, cu toate că acest lucru nu influențează semnificativ efectul esomeprazolului asupra acidității gastrice.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru la subiecți sănătoși este de aproximativ 0,22 l/kg. Esomeprazolul se leagă de proteinele plasmatiche în proporție de 97%.

Metabolizare

Esomeprazolul este complet metabolizat prin intermediul sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP). Cea mai mare parte a metabolizării esomeprazolului depinde de forma polimorfă a enzimei CYP2C19, care răspunde de formarea metabolitelor hidroxil și desmetil ai esomeprazolului. Restul depinde de o altă izoformă specifică, CYP3A4, responsabilă pentru formarea esomeprazol sulfonei, principalul metabolit prezent în plasmă.

Eliminare

Parametrii de mai jos reflectă, în principal, proprietățile farmacocinetice la indivizii care au enzima CYP2C19 funcțională, denumiți metabolizatori extensivi.

Clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 17 l/oră după administrarea unei doze unice și de aproximativ 9 l/oră după administrări repetate. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1,3 ore după administrarea de doze unice zilnice repetate. Esomeprazolul este eliminat complet din plasmă între administrări, fără nicio tendință de acumulare în timpul administrării zilnice unice.

Metaboliții principali ai esomeprazolului nu au niciun efect asupra secreției gastrice acide. Aproximativ 80% dintr-o doză orală de esomeprazol se excretă sub formă de metaboliți în urină, iar restul prin materiile fecale. Mai puțin de 1% din compusul de bază se regăsește în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate

Farmacocinetica esomeprazolului a fost studiată la doze de până la 40 mg administrate de două ori pe zi. Aria de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp crește după administrări repetate de esomeprazol. Această creștere este dependentă de doză și determină o creștere mai mare decât cea proporțională cu doza a ASC după administrări repetate. Această dependență de doză și timp se

datorează unei scăderi a metabolizării la primul pasaj și clearance-ului sistemic, probabil ca urmare a inhibării enzimei CYP2C19 de către esomeprazol și/sau metabolitul său sulfonă.

Grupe speciale de pacienți

Metabolizatori lenți

Aproximativ 2,9±1,5% din populație nu prezintă o enzimă CYP2C19 funcțională și se numesc metabolizatori lenți. La acești indivizi, metabolizarea esomeprazolului este probabil catalizată, în principal, de către CYP3A4. După administrarea de doze unice zilnice repetate de esomeprazol 40 mg, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a fost cu aproximativ 100% mai mare la metabolizatorii lenți decât la subiecții cu enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatorii extensivi). Media concentrațiilor plasmatice maxime a înregistrat o creștere cu aproximativ 60%. Aceste aspecte nu au nicio implicație asupra dozajului esomeprazolului.

Sex

După o doză unică de esomeprazol 40 mg, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp este cu aproximativ 30% mai mare la femei decât la bărbați. Nu se observă diferențe între sexe după administrarea repetată de doze zilnice unice. Aceste aspecte nu au nicio implicație asupra dozajului esomeprazolului.

Insuficiență hepatică

Metabolizarea esomeprazolului la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată poate fi afectată. Rata metabolizării este scăzută la pacienții cu disfuncție hepatică severă, determinând dublarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a esomeprazolului. Prin urmare, nu trebuie depășită o doză maximă de 20 mg la pacienții cu disfuncție severă. Esomeprazolul sau metabolii săi principali nu prezintă tendință de acumulare la administrarea de doze zilnice unice.

Insuficiență renală

Nu s-au efectuat studii la pacienții cu funcție renală redusă. Deoarece rinichii sunt responsabili pentru excreția metabolizilor esomeprazolului, dar nu și pentru eliminarea compusului de bază, nu se așteaptă ca metabolizarea esomeprazolului să fie modificată la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici

Metabolizarea esomeprazolului nu se modifică semnificativ la vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 71-80 ani).

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta între 12 și 18 ani:

După administrarea de doze repetate de esomeprazol 20 mg și 40 mg, expunerea totală (ASC) și timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime a medicamentului (t_{max}) la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani au fost similare cu cele de la adulți pentru ambele doze de esomeprazol.

5.3 Date preclinice de siguranță

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale farmacologice privind evaluarea siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

Studiile de carcinogenitate la șobolan tratat cu amestec racemic au evidențiat hiperplazia celulelor enterocromafine gastrice și apariția de tumori carcinoide. Aceste efecte gastrice la șobolan sunt rezultatul hipergastrinemiei susținute, pronunțate, secundară producției reduse de acid gastric și se observă după tratamentul de lungă durată cu inhibitori ai secreției acide gastrice la șobolan.

6 PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei:

sfere de zahăr

hidroxipropilceluloză (E 463)

hipromeloză (E 464)

stearat de magneziu (E 470b)

talc (E 553 B)

copolimer acid metacrilic:acrilat de etil (1:1) dispersie 30%

polisorbato 80 (E 433)

citrat de trietil (E 1505)

monostearat de glicerină (40-55)

Învelișul capsulei:

oxid roșu de fer (E 172)

dioxid de titan (E 171)

gelatină (E 441)

laurilsulfat de sodiu (E 487)

Cerneală:

shellac (E 904)

amoniac concentrat soluție (E 527)

oxid negru de fer (E 172)

hidroxid de potasiu (E 525)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul

6.3 Perioada de valabilitate

18 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra acest medicament în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Ambalaje blister

14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 100 capsule gastrorezistente ambalate în blistere din OPA-Al-PVC/Al și blistere din OPA-Al-PE+desicant/Al-PE.

Flacoane din PEÎD

28, 30, 56, 60, 90, 100 capsule gastrorezistente ambalate în flacoane din PEÎD cu capac cu filet și inel de siguranță, conținând silicagel.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrare prin intermediul unei sonde gastrice

1. Se introduce conținutul capsulei într-o seringă corespunzătoare și se umple seringă cu aproximativ 25 ml apă și aproximativ 5 ml aer. Pentru unele sonde, dispersia în 50 ml apă este necesară pentru a preveni ca peletele să înfundă sonda.

2. Se agită imediat seringa pentru a dispersa conținutul.
3. Se ține seringa cu vârful în sus și se verifică ca vârful să nu fie înfundat.
4. Se cuplează seringă la sondă, menținând în același timp poziția de mai sus.
5. Se agită seringă cu o mișcare circulară și se poziționează cu vârful îndreptat în jos. Se injectează imediat 5-10 ml în sondă. Se răstoarnă seringă după injectare și se agită (seringa trebuie ținută cu vârful în sus pentru a se evita înfundarea vârfului).
6. Se întoarce seringă cu vârful în jos și se injectează imediat alți 5-10 ml în sondă. Se repetă procedura până la golirea seringii.
7. Se umple seringă cu 25 ml apă și 5 ml aer și se repetă pasul 5 dacă este necesară eliminarea sedimentului de medicament rămas în seringă. Unele sonde necesită 50 ml apă.

7 DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Terapia SA
Str. Fabricii nr. 124, Cluj-Napoca
România

8 NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15069/2023/01-22
15070/2023/01-22

9 DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizații: Ianuarie 2019
Data reînnoirii autorizației: Iulie 2023

10 DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023