

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nexium 20 mg comprimate gastrorezistente
Nexium 40 mg comprimate gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Nexium 20 mg
Fiecare comprimat gastrorezistent conține 22,3 mg esomeprazol magneziu trihidrat echivalent cu 20 mg esomeprazol.
Excipient cu efect cunoscut: zahăr 28 mg

NEXIUM 40 mg
Fiecare comprimat gastrorezistent conține 44,5 mg esomeprazol magneziu trihidrat echivalent cu 40 mg esomeprazol.
Excipient cu efect cunoscut: zahăr 30 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat gastrorezistent

NEXIUM 20 mg
Comprimate gastrorezistente ovale, biconvexe, de culoare roz deschis, marcate cu „20 mg” pe o parte și cu „^AEH” pe cealaltă parte.

NEXIUM 40 mg
Comprimate gastrorezistente ovale, biconvexe, de culoare roz, marcate cu „40 mg” pe o parte și cu „^AEI” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Comprimatele de Nexium sunt indicate la adulți pentru:

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

- tratamentul esofagitei erozive de reflux
- tratamentul pe termen lung 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 gastrice sau duodenale 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

Tratament de lungă durată după prevenirea resângerării ulcerelor gastrice sau duodenale realizată prin administrarea de Nexium i.v.

Tratamentul sindromului Zollinger Ellison

Comprimatele de Nexium la adolescenți cu vârsta peste 12 ani pentru:

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

- tratamentul esofagitei erozive de reflux
- tratamentul pe termen lung al pacienților cu esofagită vindecată pentru prevenirea recurenței
- tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE)

În combinație cu antibiotice în 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 pe termen lung 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 ce simptomele s-au ameliorat, un control al simptomelor ulterioare poate fi obținut utilizând 20 mg pe zi. Poate fi utilizată la cerere o schemă de administrare cu 20 mg pe zi, la nevoie. La pacienții tratați cu AINS cu risc de a dezvolta ulcere gastrice și duodenale, controlul simptomelor ulterioare utilizând o schemă de administrare la cerere nu este recomandată.

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

- vindecarea ulcerului duodenal asociat infecției cu *Helicobacter pylori*
- prevenirea recurenței ulcerelor gastrice sau duodenale la pacienții cu ulcere asociate infecției cu *Helicobacter pylori*

20 mgesomeprazol cu 1 g amoxicilină și 500 mg claritromicină, 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: se administrează 20 mg o dată pe zi.

Tratament de lungă durată după prevenirea resângerării ulcerelor gastrice sau duodenale realizată prin administrarea de Nexium i.v.

40 mg o dată pe zi, timp de 4 săptămâni după prevenirea resângerării ulcerelor gastrice sau duodenale realizată prin administrarea de Nexium i.v.

Tratamentul sindromului Zollinger Ellison

Doza inițială recomandată este de 40 mg Nexium 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 mgesomeprazol zilnic.

La doze 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. Datorită 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 20 mg Nexium comprimate (vezi pct. 5.2).

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârșnici.

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârșta peste 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 pe termen lung 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 ce simptomele s-au ameliorat, un control al simptomelor ulterioare poate fi obținut utilizând 20 mg pe zi.

Tratamentul ulcerului duodenal cauzat de Helicobacter pylori

Când se selectează terapia combinată adecvată, trebuie să se țină cont de recomandările ghidurilor oficiale naționale, regionale și locale referitoare la rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai frecvent 7 zile, dar uneori până la 14 zile) și tratamentul adecvat cu agenți antibacterieni.

Tratamentul trebuie monitorizat de un specialist.

Recomandările de dozare sunt:

Greutate	Dozare
30 - 40 kg	Combinatie cu doua antibiotice: Nexium 20 mg, amoxicilina 750 mg si claritromicina 7.5 mg/kg greutate corporala sunt toate administrate impreuna de doua ori pe zi timp de o saptamana.
> 40 kg	Combinatie cu doua antibiotice: Nexium 20 mg, amoxicilina 1 g si claritromicina 500 mg sunt toate administrate impreuna de doua ori pe zi timp de o saptamana.

Copii cu vârsta sub 12 ani

În ceea ce privește dozele la pacienții cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani, recomandările sunt făcute în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru Nexium 10 mg granule gastrorezistente pentru suspensie orală.

Mod de administrare

Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu lichid. Comprimatele nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Pentru pacienții cu dificultăți la înghițire, comprimatele pot fi dispersate în jumătate de pahar cu apă plată. Nu trebuie utilizate alte lichide, deoarece învelișul enteric se poate dizolva. Se amestecă până la dezințegrarea comprimatelor și se bea lichidul cu pelete imediat sau în decurs de 30 minute. Se clătește paharul cu jumătate de pahar cu apă și se bea. Peletele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Pentru pacienții care nu pot înghiți, comprimatele pot fi dispersate în apă plată și administrate printr-o sondă gastrică. Este important să se verifice cu atenție dimensiunile seringii alese și a sondei. Pentru instrucțiunile de preparare și administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, la benzimidazoli substituiți sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă a esomeprazolului cu nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu, pierdere 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, deoarece tratamentul cu Nexium poate ameliora simptomele și întârzia diagnosticul.

Utilizarea pe termen lung

Pacienții cu tratament pe termen lung (în special cei tratați pentru mai mult de un an) trebuie monitorizați la intervale constante.

Tratament la cerere

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

Eradicarea *Helicobacter pylori*

Când se prescrie esomeprazol pentru eradicarea *Helicobacter pylori* trebuie avute în vedere interacțiunile posibile dintre toate componentele triplei terapii. Claritromicina este un inhibitor potent al enzimei CYP3A4 și contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase ale claritromicinei trebuie avute în vedere 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 de pompă de protoni poate duce la o creștere ușoară a riscului de apariție a infecțiilor gastro-intestinale, cum sunt cele cu Salmonella și Campylobacter (vezi pct. 5.1).

Absorbția vitaminei B12

Esomeprazol, ca toate medicamentele care blochează secreția acidă, poate reduce absorbția vitaminei B12 (ciancobalamina) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie să fie luat în considerare la pacienții cu rezerve reduse sau cu factori de risc pentru o absorbție redusă a vitaminei B12 în terapia pe termen lung.

Hipomagneziemie

S-a raportat apariția de hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP) precum esomeprazol, timp de cel puțin trei luni și în majoritatea cazurilor timp de un an. Pot apărea manifestări grave ale hipomagneziemie precum fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli, aritmii ventriculare însă aceste manifestări pot avea debut insidios și pot fi trecute cu vederea. La pacienții cei mai afectați, în majoritatea cazurilor simptomele de hipomagneziemie s-au ameliorat după începerea tratamentului cu magneziu și încetarea administrării IPP.

În cazul pacienților la care se anticipează un tratament de lungă durată sau al celor cărora li se administrează IPP împreună cu digoxină sau alte medicamente care pot determina apariția hipomagneziemiei (de exemplu diureticele) profesioniștii în domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere determinarea concentrației de magneziu înainte începerii tratamentului cu IPP și periodic, în timpul tratamentului.

Riscul de fractură

Administrarea de medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP), în special în doze mari și pe perioade îndelungate (peste 1 an) poate crește moderat riscul de fractură de șoldul, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală predominant la pacienții vârstnici sau la pacienții cu alți factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale indică faptul că medicamentele inhibitoare de pompă de protoni pot determina creșterea cu 10-40% a riscului de fracturi. În anumite cazuri, respectiva creștere a riscului de fracturi este determinată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie tratați conform ghidurilor clinice curente și trebuie să beneficieze de un aport adecvat de vitamina D și calciu.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, mai ales în zonele expuse la soare ale pielii, și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea administrării Nexium. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori de pompă de protoni.

Combi-nații cu alte medicamente

Nu este recomandată administrarea concomitentă a esomeprazolului cu atazanavir (vezi pct. 4.5). Dacă se consideră că administrarea concomitentă a atazanavirului cu un inhibitor de pompă de protoni este inevitabilă, se recomandă o monitorizare clinică atentă în asociere cu o creștere a dozei de atazanavir până la 400 mg cu 100 mg ritonavir; doza de 20 mg esomeprazol nu trebuie depășită.

Esomeprazolul este un inhibitor CYP2C19. Când se începe sau se termină tratamentul cu esomeprazol, potențialul pentru interacțiuni cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C19 ar trebui luat în considerare. A fost observată o interacțiune între clopidogrel și esomeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, utilizarea de esomeprazol și clopidogrel ar trebui să fie evitată.

Când esomeprazolul se prescrie în tratament la cerere, trebuie luate în considerare implicațiile asupra interacțiunilor cu alte medicamente, datorită fluctuațiilor concentrațiilor plasmatice ale esomeprazolului (vezi pct. 4.5).

Zahăr

Acest medicament conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Interferențe cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmaticice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Nexium 20 mg comprimate gastrorezistente trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmaticice ale CgA și gastrinei nu revin la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale esomeprazolului asupra farmacocineticii altor medicamente

Inhibitori ai proteazei

S-a raportat faptul că omeprazolul interacționează cu unii inhibitori ai proteazei. Importanța clinică și mecanismele din spatele acestor interacțiuni raportate nu este întotdeauna cunoscută. Creșterea pH-ului gastric în timpul tratamentului cu omeprazol poate modifica absorbția inhibitorilor proteazei. Alte mecanisme posibile de interacțiune sunt prin inhibarea CYP2C19.

Pentru atazanavir și nelfinavir, s-a raportat scăderea valorilor serice la administrarea concomitentă cu omeprazol, motiv pentru care nu este recomandată administrarea lor concomitentă. Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntarii sănătoși a determinat o reducere substanțială a expunerii la atazanavir (o scădere de 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 a omeprazolului (20 mg) cu atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg la voluntarii sănătoși a evidențiat o scădere cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir față de expunerea observată la administrarea atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg fără administrare de omeprazol 20 mg. Administrarea concomitentă a omeprazolului (40 mg) a redus valoarea medie a ASC, C_{max} și C_{min} pentru nelfinavir cu 36–39% și valoarea medie a ASC, C_{max} și C_{min} pentru metabolitul activ farmacologic M8 a fost redusă cu 75-92%. Datorită efectelor farmacodinamice și proprietăților farmacocinetice similare ale omeprazolului și esomeprazolului, administrarea concomitentă a esomeprazolului cu atazanavir nu este recomandată (vezi pct 4.4) și cu nelfinavir este contraindicată (vezi pct 4.3).

Pentru saquinavir (administrat concomitent cu ritonavir) s-a raportat creșterea valorilor serice (80-100%) în timpul tratamentului concomitent cu omeprazol (40 mg). Tratamentul cu omeprazol 20 mg nu a avut efect asupra expunerii la darunavir (administrat concomitent cu ritonavir) și amprenavir (administrat concomitent cu ritonavir). Tratamentul cu esomeprazol 20 mg nu a avut efect asupra expunerii la amprenavir (cu sau fără administrare concomitentă de ritonavir). Tratamentul cu omeprazol 40 mg nu a avut efect asupra expunerii la lopinavir (administrat concomitent cu ritonavir).

Metotrexat

Atunci când este administrat împreună cu inhibitori de pompă de protoni (IPP), la unii pacienți s-a raportat o creștere a concentrațiilor plasmaticice de metotrexat. Întreruperea temporară a administrării esomeprazolului poate fi luată în considerare, în cazul administrării de doze mari de metotrexat.

Tacrolimus

S-a raportat că administrarea concomitentă de esomeprazol crește concentrațiile plasmaticice de tacrolimus. Este necesară instituirea unei monitorizări intense a concentrațiilor plasmaticice de tacrolimus, precum și a funcției renale (clearance-ul 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 inhibitori ai pompei de protoni (IPP), poate determina scăderea sau creșterea absorbției medicamentelor cu o absorbție dependentă de pH-ul gastric. 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 zilnic) și digoxină la subiecții sănătoși, a determinat o creștere a biodisponibilității digoxinei cu 10% (până la 30% la doi din zece subiecți). Toxicitatea digoxinei a fost rareori raportată. Cu toate acestea, este necesară prudență când esomeprazolul este administrat în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea terapeutică a digoxinei trebuie intensificată.

Medicamente metabolizate de către enzima CYP2C19

Esomeprazolul inhibă CYP2C19, enzima principală implicată în metabolizarea esomeprazolului. Prin urmare, când esomeprazolul este administrat concomitent cu medicamente metabolizate de către enzima CYP2C19, cum sunt diazepam, citalopram, imipramină, clomipramină, fenitoină etc, concentrațiile plasmatică ale acestor medicamente 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 a 30 mg esomeprazol a determinat o scădere cu 45% a clearance-ului diazepamului, substrat al CYP2C19.

Fenitoina

Administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol a determinat o creștere cu 13% a concentrațiilor plasmatică minime ale fenitoină, la pacienții epileptici.

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatică ale fenitoină când tratamentul cu esomeprazol este inițiat sau întrerupt.

Voriconazol

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

Cilostazol

Omeprazolul, ca și esomeprazolul acționează ca inhibitori ai CYP2C19. Într-un studiu încrucișat, omeprazol administrat în doze de 40 mg la subiecții sănătoși, a determinat creșterea C_{max} și ASC a cilostazolului cu 18% și respectiv 26%, iar pentru unul dintre metaboliții săi activi, cu 29% și respectiv 69%.

Cisapridă

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol 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 plasmatică maxime pentru cisapridă. Prelungirea ușoară a intervalului QTc observată după administrarea cisapridei în monoterapie nu a fost prelungită suplimentar când cisaprida s-a administrat concomitent cu esomeprazol (vezi și pct. 4.4).

Warfarina

Administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol la pacienții tratați cu warfarină în cadrul unui studiu clinic, a arătat că timpii de coagulare se aflau în intervalul valorilor normale.

Totuși, după punerea pe piață a medicamentului, în timpul tratamentului concomitent, au fost raportate câteva cazuri izolate de INR crescut, semnificative clinic. Se recomandă monitorizarea pacienților la inițierea și întreruperea tratamentului concomitent cu esomeprazol, pe parcursul tratamentului cu warfarină sau cu alți derivați cumarinici.

Clopidogrel

Rezultatele din studiile clinice la indivizii sănătoși au evidențiat interacțiuni farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD) între clopidogrel (300 mg ca doză de inițiere urmată de 75 mg/zi) și esomeprazol (40 mg zilnic pe cale orală) determinând scăderea expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului în medie cu 40% și o scădere a inhibării plachetare maxime (induse de ADP) cu 14% .

Într-un studiu clinic la indivizii sănătoși, expunerea la metabolitul activ al clopidogrelului a fost scăzută cu aproximativ 40% atunci când o combinație de doze fixe de 20 mg esomeprazol + acid acetilsalicilic (ASA)

81 mg a fost administrată împreună cu clopidogrel, comparativ cu clopidogrel administrat singur. Cu toate acestea valorile maxime de inhibiție a agregării pachetare (induse de ADP) la acești indivizi au fost similare în ambele grupuri.

În studiile observaționale și clinice au fost raportate date contradictorii cu privire la implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice/farmacodinamice în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de esomeprazol și clopidogrel trebuie să fie descurajată.

Medicamente investigate fără interacțiuni relevante clinic

Amoxicilina și chinidina

S-a demonstrat că esomeprazolul nu are efecte relevante din punct de vedere clinic asupra farmacocineticii amoxicilinei sau chinidinei.

Naproxen sau rofecoxib

Studiile care au evaluat administrarea concomitentă a esomeprazol și naproxen sau rofecoxib nu au identificat interacțiuni farmacocinetice relevante clinic în timpul studiilor pe termen scurt.

Efecte ale altor medicamente asupra parametrilor farmacocinetici ai esomeprazolului

Inhibitorii CYP2C19 și/sau CYP3A4

Esomeprazolul este metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4. Administrarea concomitentă a esomeprazolului cu alt inhibitor al CYP3A4, claritromicina (500 mg de două ori pe zi), a determinat o dublare a expunerii (ASC) la esomeprazol. Administrarea concomitentă a esomeprazolului cu un inhibitor concomitent al CYP2C19 și CYP3A4 poate duce la o creștere mai mare decât dublul expunerii la esomeprazol. Inhibitorul CYP2C19 și CYP3A4, voriconazol, a crescut ASC_τ pentru omeprazol cu 280%. Ajustarea dozei de esomeprazol nu este de obicei necesară în niciuna dintre aceste situații. Totuși, trebuie luată în considerare ajustarea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă și în cazul indicației de tratament de lungă durată.

Medicamente inductoare ale CYP2C19 și/sau CYP3A4

Substanțele active cunoscute ca inductoare ale CYP2C19 sau CYP3A4 sau ale ambelor (cum sunt rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*)) pot duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de esomeprazol, prin creșterea ratei de metabolizare a esomeprazolului.

Copii și adolescenți

Studii de interacțiune au fost realizate numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice privind sarcinile expuse cu Nexium sunt insuficiente. În cazul amestecului racemic de omeprazol, datele dintr-un număr mare de sarcini expuse, din cadrul unor studii epidemiologice, nu au indicat apariția malformațiilor sau a efectelor fetotoxice. Medicamentul va fi prescris cu prudență la femeia gravidă.

Conform unui număr moderat de date privind femeile gravide (între 300-1000 de rezultate obținute la gravide), nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice feto/neo-natale ale esomeprazolului.

Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă esomeprazolul este excretat în laptele uman. Nu există suficiente informații în ceea ce privește efectul esomeprazolului la sugari/copii. Esomeprazol nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale cu un amestec racemic de omeprazol administrat oral nu au evidențiat efecte directe asupra fertilității.

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

Esomeprazolul are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot să apară reacții adverse mai puțin frecvente cum sunt amețeală și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Dacă aceste reacții adverse apar, 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 cele mai frecvent raportate reacții adverse din studiile clinice (de asemenea și după punerea pe piață). Suplimentar, profilul de siguranță este similar pentru diferite forme farmaceutice, indicații terapeutice, grupe de vârstă și grupe de pacienți. Nu s-a identificat o relație între doza administrată și reacțiile adverse.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel:

Următoarele reacții adverse medicamentoase au fost identificate sau suspectate în cadrul programelor de studii clinice pentru esomeprazol și după punerea pe piață a medicamentului. Niciuna dintre aceste reacții adverse nu s-a demonstrat că depinde de doză. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență: foarte frecvente ($>1/10$); 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 pot fi estimată din datele disponibile).

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatic	Rare	Leucopenie, trombocitopenie
	Foarte rare	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem, reacții anafilactice/șoc
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Edeme periferice
	Rare	Hiponatremia
	Cu frecvență necunoscută	Hipomagneziemia (vezi pct 4.4) hipomagneziemie severă care poate fi corelată cu hipocalcemia; hipomagneziemia se poate manifesta ca rezultat al hiponatremiei
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie
	Rare	Agitație, confuzie, depresie
	Foarte rare	Agresivitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli, parestezii, somnolență
	Rare	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	Rare	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacții adverse
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Bronhospasm
Tulburări gastrointestinale	Frecvente	Dureri abdominale, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipi ai glandelor fundice (benigni)
	Mai puțin frecvente	Xerostomie
	Rare	Stomatită, candidoză gastro-intestinală
	Cu frecvență necunoscută	Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
	Rare	Hepatită însoțită sau nu de icter
	Foarte rare	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
	Rare	Alopecie, fotosensibilizare
	Foarte rare	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET).
	Cu frecvență necunoscută	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)
	Rare	Artralgie, mialgie
	Foarte rare	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Nefrită interstițială; la unii pacienți insuficiența renală a fost raportată concomitent
Tulburări ale aparatului genital și sânelui	Foarte rare	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Stare generală de rău, diaforeză

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Experiența este limitată în ceea ce privește supradozajul intenționat. Simptomele descrise în legătură cu doza de 280 mg au fost simptome gastro-intestinale și slăbiciune. Administrarea de doze unice de 80 mg esomeprazol pe cale orală a rămas fără urmări negative. Nu se cunoaște un antidot specific. Esomeprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și, ca urmare, nu este rapid dializabil. Similar oricărui alt 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 tratamentul tulburarilor legate de hiperaciditate, inhibitori de pompă 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 acide 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 transformat în forma activă în mediul puternic acid din canaliculii secretorii ai celulei parietale, unde inhibă enzima H^+/K^+ ATP-aza, enzimă care reprezintă pompa de protoni, inhibând atât secreția acidă bazală cât și secreția acidă provocată.

Efecte farmacodinamice

După administrarea orală a unor doze de 20 mg și 40 mg esomeprazol, efectul apare în decurs de o oră. După administrarea de doze repetate de 20 mg esomeprazol o dată pe zi timp de 5 zile, valoarea medie a secreției maxime de acid după stimularea cu pentagastrină este scăzută cu 90% când este măsurată la 6-7 ore după administrarea dozei în cea de-a cincea zi.

După cinci zile de administrare orală a unor doze de 20 mg și 40 mg esomeprazol, s-a menținut un pH gastric peste 4 pentru un timp mediu de 13 ore respectiv 17 ore din 24 de ore la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian simptomatică.

Procentul de pacienți la care s-a menținut pH-ul intragastric peste 4 pentru cel puțin 8, 12, respectiv 16 ore a fost de 76%, 54%, respectiv 24% pentru esomeprazol 20 mg. Procentele corespunzătoare pentru esomeprazol 40 mg au fost 97%, 92%, respectiv 56%.

După administrarea orală de esomeprazol, 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 în doză de 40 mg apare la aproximativ 78% dintre pacienți după 4 săptămâni și la 93% după 8 săptămâni.

O săptămână de tratament cu 20 mg esomeprazol administrat oral 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 terapiei de eradicare, nu este necesară administrarea ulterioară de medicamente antiselectorii în monoterapie pentru vindecarea ulcerului și ameliorarea simptomelor.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, controlat placebo, pacienții cu ulcer peptidic hemoragic confirmat endoscopic, făcând parte din clasele Forrest Ia, Ib, IIa sau IIb (9%, 43%, 38%, respectiv 10%) au fost randomizați pentru a li se administra Nexium soluție perfuzabilă (n = 375) sau placebo (n = 389). După hemostaza endoscopică, pacienților li s-au administrat, fie 80 mg esomeprazol în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute urmată de perfuzie continuă cu 8 mg pe oră, fie placebo pentru 72 ore. După prima perioadă de 72 ore, toți pacienții au fost tratați cu 40 mg Nexium administrat oral timp de 27 zile pentru inhibarea secreției acide. Apariția resângerărilor în primele 3 zile de tratament a fost de 5,9% în grupul de tratament cu Nexium, comparativ cu 10,3% în grupul placebo (p=0,0256). La 30 de zile după tratament, apariția resângerărilor la pacienții tratați cu Nexium față de grupul placebo a fost de 7,7%, respectiv 13,6%.

Pe durata tratamentului cu medicamente antiselectorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Și valorile concentrațiilor plasmatică ale CgA cresc ca urmare a acidității gastrice

scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatice ale CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine.

Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni trebuie întrerupt cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de evaluările CgA. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință.

În timpul tratamentului de lungă durată cu esomeprazol administrat oral, la unii pacienți s-a observat o creștere a numărului de celule enterocromafine posibil în relație cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale gastrinei.

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

Scăderea acidității gastrice datorată unor cauze diverse, inclusiv utilizării inhibitorilor de pompă de protoni, crește numărul de bacterii prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni poate duce la o ușoară creștere a riscului de infecții gastro-intestinale, cum sunt cele cu *Salmonella* și *Campylobacter*.

Eficacitate clinică

În două studii în care s-a utilizat drept comparator activ ranitidina, administrarea orală de Nexium a demonstrat un efect mai bun în vindecarea ulcerelor gastrice la pacienții care utilizează AINS, incluzând inhibitorii selectivi ai COX-2.

În două studii cu comparator placebo, administrarea orală de Nexium a demonstrat un efect mai bun în prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale la pacienții care utilizează AINS (cu vârsta peste 60 de ani și/sau cu ulcer în antecedente), incluzând inhibitorii selectivi ai COX-2.

Copii și adolescenți

Într-un studiu efectuat la pacienți copii și adolescenți cu boala de reflux gastroesofagian (<1 - 17 ani) care primesc tratament de lungă durată cu IPP, 61% dintre copii au dezvoltat grade minore de hiperplazie a celulelor ECL fără nicio semnificație clinică cunoscută și fără a dezvolta gastrită atrofică sau tumori 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 plasmatice maxime care apar la aproximativ 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 20 mg esomeprazol 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 subiecții sănătoși este de aproximativ 0,22 l/kg. Esomeprazolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 97%.

Metabolizare

Esomeprazolul este complet metabolizat prin intermediul citocromului P450 (CYP). Cea mai mare parte a metabolizării esomeprazolului depinde de polimorfismul enzimei CYP2C19 responsabilă de formarea metabolitelor, hidroxi- și dimetil ai esomeprazol. Restul depinde de o altă izoenzimă specifică, CYP3A4, responsabilă pentru formarea esomeprazol sulfonei, principalul metabolit plasmatic.

Eliminare

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

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. Eesomeprazol este eliminat complet din plasmă între administrări fără nicio tendință de acumulare în timpul administrării zilnice unice.

Metabolitul principal al esomeprazolului nu are niciun efect asupra secreției gastrice acide. Aproximativ 80% dintr-o doză orală de esomeprazol se excretă ca metabolit în urină, iar restul prin materiile fecale. Mai puțin de 1% din compusul părinte se regăsește în urină.

Linearitate/non-linearitate

Proprietățile farmacocinetice ale esomeprazolului au fost studiate la doze de până la 40 mg administrate de două ori pe zi. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp crește după administrări repetate de esomeprazol. Această creștere este dependentă de doză și determină o creștere mai mult decât proporțională cu doza a ASC, după administrări repetate. Această dependență de doză și timp se datorează unei scăderi a metabolizării la primul pasaj hepatic și clearance-ului sistemic, ca urmare, probabil, a inhibării enzimei CYP2C19 de către esomeprazol și/sau metabolitul său, sulfonă.

Grupe speciale de pacienți

Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă

Aproximativ 2,9±1,5% din populație nu prezintă enzima CYP2C19 funcțională și se numesc metabolizatori lenți. La aceste persoane, metabolizarea esomeprazolului este probabil catalizată, în principal, de către CYP3A4. După administrarea de doze unice zilnice repetate de 40 mg esomeprazol, 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 rapizi). Diferențe similare au fost observate pentru administrarea intravenoasă a esomeprazolului. Media concentrațiilor plasmatice maxime a înregistrat o creștere cu aproximativ 60%. Aceste aspecte nu au nicio implicare asupra dozelor de esomeprazol.

Sex

După o doză unică de 40 mg esomeprazol, 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 implicare asupra dozajului esomeprazolului.

Insuficiența 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. Ca 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 unei doze zilnice unice.

Insuficiența renală

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

Pacienții vârstnici

Metabolismul esomeprazolului nu este modificat semnificativ la subiecții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 71 și 80 ani).

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani

După administrarea de doze repetate de 20 mg și 40 mg esomeprazol, 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 a celor 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 și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori ale expunerii similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

Studiile de carcinogenză efectuate la șobolan, cu amestecul racemic, au arătat o hiperplazie a celulelor gastrice ECL și tumori carcinoide. Aceste efecte gastrice la șobolan au fost rezultatul unei hipergastrinemii susținute și pronunțate, secundară reducerii secreției de acid gastric și au fost observate după tratamentul de lungă durată la șobolan cu inhibitori ai secreției acide gastrice

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Monostearat de glicerol 40-55

Hidroxipropilceluloză

Hipromeloză

Oxid brun-roșcat de fer (E 172)

{Oxid galben de fer (E 172) numai pentru Nexium 20 mg comprimate gastrorezistente}

Stearat de magneziu

Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) dispersie 30% (laurilsulfat de sodiu, polisorbit 80)

Celuloză microcristalină

Parafină sintetică

Macrogoli

Polisorbat 80

Crospovidonă

Stearilfumarat de sodiu

Sfere de zahăr 0,250-0,355 mm (conțin zaharoză și amidon de porumb)

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Citrat de trietil

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Nexium 20 mg comprimate gastrorezistente

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC-Al-poliamidă a câte 7 comprimate gastrorezistente

Cutie cu 1 blister din Al/PVC-Al-poliamidă cu 7 comprimate gastrorezistente

Nexium 40 mg comprimate gastrorezistente

Cutie cu 2 blistere din Al/PVC-Al-poliamidă a câte 7 comprimate gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

GRÜNENTHAL GmbH

Zieglerstraße 6, 52078 Aachen, Germania

8. NUMERELE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Nexium 20 mg comprimate gastrorezistente: 8423/2015/01-02

Nexium 40 mg comprimate gastrorezistente: 8424/2015/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației – Noiembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iunie, 2022