

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Helides 20 mg capsule gastrorezistente
Helides 40 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă conține esomeprazol 20 mg (sub formă de esomeprazol magneziu dihidrat).
Excipienți cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține zahăr 8,05 mg, p-hidroxibenzoat de metil (E218) 1,85 micrograme și p-hidroxibenzoat de propil (E216) 0,56 micrograme.

Fiecare capsulă conține esomeprazol 40 mg (sub formă de esomeprazol magneziu dihidrat).
Excipienți cu efect cunoscut: fiecare capsulă conține zahăr 16,09 mg, p-hidroxibenzoat de metil (E218) 3,65 micrograme și p-hidroxibenzoat de propil (E216) 1,1 micrograme.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Capsulă formată din capac opac de culoare galbenă și corp opac de culoare albă. Corpul și capacul capsulei sunt inscripționate cu cerneală neagră cu "20 mg". Capsula conține microgranule sferice de culoare aproape albă până la gri.

Capsulă formată din capac opac de culoare galbenă și corp opac de culoare galbenă. Corpul și capacul capsulei sunt inscripționate cu cerneală neagră cu "40 mg". Capsula conține microgranule sferice de culoare aproape albă până la gri.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Helides capsule este indicat pentru:

Adulți

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

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

Eradicarea *Helicobacter pylori*, în asociere cu o schemă terapeutică antibacteriană adecvată, și

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

Pacienții care necesită terapie continuă cu AINS

Vindecarea ulcerelor gastrice asociate tratamentului cu AINS.

Prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienți cu risc.

Tratamentul de lungă durată, după prevenirea resângerărilor ulcerelor gastro-duodenale indusă prin administrare i.v.

Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

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

Tratamentul ulcerului duodenal cauzat de *Helicobacter pylori* în asociere cu alte antibiotice.

4.2 Doze și mod de administrare

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

În cazul pacienților cu dificultăți la înghițire, capsulele pot fi deschise și conținutul poate fi dispersat în jumătate de pahar cu apă plată. Nu trebuie utilizate alte lichide deoarece învelișul enteric se poate dizolva. Suspensia cu granule trebuie amestecată și consumată imediat sau în decurs de 30 minute. Se clătește paharul cu jumătate de pahar cu apă și se bea conținutul. Granulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

În cazul pacienților care nu pot înghiți, capsulele pot fi deschise și conținutul poate fi dispersat în apă plată și administrat printr-o sondă gastrică. Este important să se verifice cu atenție conformitatea seringii alese și a sondei. Pentru instrucțiunile de preparare și administrare vezi pct. 6.6.

Adulți și adolescenți cu vârsta 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 la pacienții la care esofagita nu s-a vindecat sau la care simptomele persistă.
- tratamentul de lungă durată la pacienți cu esofagită vindecată, pentru prevenirea recidivei
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 de tratament, pacientul trebuie investigat suplimentar. După ce simptomele s-au ameliorat, controlul ulterior al simptomelor poate fi obținut utilizând 20 mg pe zi. La adulți poate fi utilizată o schemă de administrare “la nevoie” cu 20 mg 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”.

Adulți

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*.

20 mg Helides în asociere cu 1 g amoxicilină și 500 mg claritromicină, toate administrate 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 factori de risc: 20 mg o dată pe zi.

Tratamentul de lungă durată, după prevenirea resângerărilor de la nivelul ulcerelor gastro-duodenale indusă prin administrare i.v.

40 mg o dată pe zi, timp de 4 săptămâni după prevenirea resângerărilor de la nivelul ulcerelor gastro-duodenale indusă prin administrare i.v.

Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

Doza inițială recomandată este de 40 mg Helides, de două ori pe zi. Ulterior, doza trebuie ajustată individual și tratamentul continuat atât timp cât este indicat clinic. Conform datelor clinice disponibile, majoritatea pacienților pot fi controlați cu doze cuprinse între 80 și 160 mgesomeprazol zilnic. Pentru doze mai mari de 80 mg pe zi, doza trebuie divizată și administrată de două ori pe zi.

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani

Tratamentul ulcerului duodenal provocat de *Helicobacter pylori*

Pentru alegerea schemei de tratament adecvate, trebuie luate în considerare ghidurile terapeutice oficiale naționale, regionale și locale cu privire la rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai adesea 7 zile, dar uneori până la 14 zile) și utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene. Tratamentul trebuie supravegheat de un medic specializat.

Dozele recomandate sunt:

Greutate	Doze
30 - 40 kg	Asociere cu două antibiotice: Helides 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritromicină 7,5 mg/kg corp, administrate împreună de două ori pe zi pentru o săptămână.
> 40 kg	Asociere cu două antibiotice: Helides 20 mg, amoxicilină 1 g și claritromicină 500 mg, administrate împreună de două ori pe zi pentru o săptămână.

Copii cu vârsta sub 12 ani

Helides nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 12 ani, deoarece nu sunt disponibile date.

Insuficiență renală

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

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă nu trebuie depășită doza maximă de 20 mg Helides (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă, derivați de benzimidazol sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

Inhibitorii de pompă de protoni (IPP), în special când sunt utilizați în doze mari și în tratament de lungă durată (>1 an) pot să crească, în mod moderat, riscul de fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinilor sau a coloanei vertebrale, mai ales la pacienții vârstnici sau în prezența unor factori de risc. Studiile observaționale au sugerat faptul că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul general de fractură cu 10-40 %. Creșterea acestui risc poate fi determinată și de alți factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie tratați conform ghidurilor clinice în vigoare și trebuie să li se recomande un aport adecvat de vitamin D și calciu.

Pacienții cu tratament “la nevoie” trebuie instruiți să se adreseze medicului curant dacă simptomele își modifică caracterul. Atunci când se prescrie esomeprazol pentru tratamentul “la nevoie”, trebuie avute în vedere interacțiunile medicamentoase, din cauza fluctuației concentrației plasmatice de esomeprazol. Vezi pct. 4.5.

Atunci când se prescrie esomeprazol pentru eradicarea *Helicobacter pylori* trebuie avute în vedere interacțiunile medicamentoase care pot să apară între toate componentele triplei terapii. Claritromicina este un inhibitor puternic al izoenzimei CYP3A4 și, ca urmare, contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase ale claritromicinei trebuie avute în vedere atunci când se utilizează tripla terapie la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente metabolizate pe calea CYP3A4, cum este cisaprida.

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate determina o creștere ușoară a riscului de apariție a infecțiilor gastro-intestinale, cum sunt cele cu *Salmonella* și *Campylobacter* (vezi pct. 5.1).

Nu se recomandă administrarea concomitentă a esomeprazolului cu atazanavir (vezi pct. 4.5). Dacă asocierea atazanavir cu un inhibitor al pompei de protoni nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea atentă și creșterea dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg ritonavir; nu trebuie depășită doza de 20 mg esomeprazol.

Esomeprazolul este un inhibitor al izoenzimei CYP2C19. Atunci când se inițiază sau se oprește tratamentul cu esomeprazol, trebuie avută în vedere posibilitatea apariției de interacțiuni cu medicamentele metabolizate pe calea CYP2C19. A fost observată o interacțiune între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni este neclară. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de esomeprazol și clopidogrel trebuie descurajată.

Hipomagneziemie

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), cum este și esomeprazolul, pe o perioadă de cel puțin trei luni sau, în cele mai multe cazuri, timp de un an. Pot să apară manifestări grave ale hipomagneziemiei cum sunt oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar debutul poate fi insidios și simptomele pot fi ignorate. La majoritatea pacienților, hipomagneziemia este ameliorată după aport de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

Pentru pacienții la care este de așteptat un tratament prelungit sau care iau IPP cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagneziemie (de exemplu, diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății ar trebui să ia în considerare măsurarea concentrației de magneziu în sânge înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

Interferența cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Helides trebuie oprit temporar, pentru cel puțin 5 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.

Similar tuturor inhibitorilor secreției acide gastrice, este posibil ca esomeprazolul să reducă absorbția vitaminei B12 (ciancobalamina) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie avut în vedere la pacienții cu rezerve tisulare reduse sau cu factori de risc pentru o absorbție redusă a vitaminei B12 aflați în tratament de lungă durată.

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 Helides. 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.

Zahăr

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

Parahidroxibenzoați

Acest medicament conține parahidroxibenzoați, care pot provoca reacții alergice (chiar întârziate).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Au fost efectuate studii privind interacțiuni numai la adulți.

Efecte ale esomeprazolului asupra profilului farmacocinetic al altor medicamente

Medicamente cu absorbție dependentă de pH

Suprimarea secreției de acid gastric în timpul tratamentului cu esomeprazol și alți IPP, poate să crească sau să scadă absorbția medicamentelor cu mecanism de absorbție care este dependent de pH-ul gastric. Similar cu utilizarea altor medicamente care scad aciditatea gastrică, în timpul tratamentului cu esomeprazol absorbția medicamentelor precum ketoconazol, itraconazol și erlotinib poate să scadă iar absorbția digoxinei poate să crească. Administrarea concomitentă de omeprazol (20 mg zilnic) și digoxină la subiecți sănătoși a crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10% (până la 30% la doi din zece subiecți). Rareori a fost raportată toxicitate la digoxină. Cu toate acestea, este necesară precauție atunci când esomeprazolul este administrat în doze mari la pacienți vârstnici. În acest caz, monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie intensificată.

S-a raportat faptul că omeprazolul interacționează cu unii inhibitori de proteaze. Importanța clinică și mecanismele care stau la baza acestor interacțiuni raportate nu sunt întotdeauna cunoscute. Creșterea pH-ului gastric în timpul tratamentului cu omeprazol poate modifica absorbția inhibitorilor de proteaze. Un alt mecanism de interacțiune posibil este prin inhibarea căii izoenzimei CYP2C19. În cazul atazanavirului și nelfinavirului a fost raportată scăderea concentrațiilor plasmaticice la administrarea concomitentă cu omeprazol; ca urmare, nu se recomandă administrarea concomitentă. Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) și atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat scăderea semnificativă 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 scăderea cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir comparativ cu expunerea observată în cazul administrării atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi fără esomeprazol 20 mg o dată pe zi. Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) a scăzut cu 36-39% valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{min} pentru nelfinavir și cu 75-92% valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{min} pentru metabolitul farmacologic activ M8. Pentru saquinavir (administrat concomitent cu ritonavir) au fost raportate

concentrații plasmatice 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 esomeprazol 20 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la amprenavir (administrat concomitent sau nu cu ritonavir). Tratamentul cu omeprazol 40 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la lopinavir (administrat concomitent cu ritonavir). Având în vedere efectele farmacodinamice și proprietățile farmacocinetice similare între omeprazol și esomeprazol, nu se recomandă administrarea concomitentă cu esomeprazol și atazanavir iar administrarea concomitentă cu esomeprazol și nelfinavir este contraindicată.

Medicamente metabolizate de către izoenzima CYP2C19

Esomeprazolul inhibă CYP2C19, principala izoenzimă implicată în metabolizarea esomeprazolului. Prin urmare, atunci când esomeprazolul este administrat concomitent cu medicamente metabolizate pe calea izoenzimei CYP2C19, cum sunt diazepam, citalopram, imipramină, clomipramină, fenitoină, etc concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot fi crescute și poate fi necesară reducerea dozei. Acest lucru trebuie avut în vedere în special când se prescrie esomeprazol pentru tratamentul “la nevoie”. Administrarea concomitentă a 30 mg esomeprazol a determinat scăderea cu 45% a clearance-ului diazepamului, substrat al CYP2C19. Administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol a determinat creșterea cu 13% a concentrațiilor plasmatice minime ale fenitoinii, la pacienții cu epilepsie. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii atunci când tratamentul cu esomeprazol este inițiat sau întrerupt. Omeprazolul (40 mg o dată pe zi) a crescut C_{max} și ASC pentru voriconazol (un substrat al CYP2C19) cu 15%, respectiv 41%.

Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol la pacienții tratați cu warfarină a arătat că timpul de coagulare a fost în limite acceptabile. Cu toate acestea, după punerea pe piață au fost raportate câteva cazuri izolate de creștere a INR semnificativă clinic, în timpul tratamentului concomitent. Se recomandă monitorizare atunci când se inițiază sau se întrerupe tratamentul concomitent cu esomeprazol în timpul tratamentului cu warfarină sau alți derivați cumarinici.

Omeprazolul, ca și esomeprazolul, acționează ca inhibitori ai izoenzimei CYP2C19. Omeprazolul, administrat în doze de 40 mg la subiecți sănătoși într-un studiu clinic încrucișat, a determinat creșterea C_{max} și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, cu 26% și pentru unul din metaboliții săi activi cu 29% și, respectiv, 69%.

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol a determinat o creștere cu 32% a ariei de sub curba concentrației plasmatice 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 plasmatice maxime pentru cisapridă. Prolungirea ușoară a intervalului QTc observată după administrarea cisapridei în monoterapie nu a fost prelungită suplimentar atunci când cisaprida a fost administrată concomitent cu esomeprazol (vezi și pct. 4.4).

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

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

Rezultatele studiilor efectuate la subiecți sănătoși au arătat o interacțiune farmacocinetică (PK)/farmacodinamică (PD) între clopidogrel (300 mg doză de încărcare/75 mg doză zilnică de întreținere) și esomeprazol (40 mg pe zi, administrat oral) rezultând o expunere mai scăzută la metabolitul activ al clopidogrelului în medie cu 40%, ceea ce a dus la scăderea inhibării maxime (ADP induse) a agregării plachetare în medie cu 14%.

Într-un studiu efectuat la subiecți sănătoși, s-a observat o expunere scăzută cu aproximativ 40% la metabolitul activ al clopidogrelului, atunci când clopidogrelul a fost administrat împreună cu o combinație cu doză fixă de esomeprazol 20 mg + acid acetilsalicilic (AAS) 81 mg, comparativ cu

clopidogrelul administrat singur. Totuși nivelul maxim de inhibare al agregării plachetare (ADP induse) la acești subiecți a fost același în grupul tratat numai cu clopidogrel și în grupul care a fost tratat cu combinația de medicamente (esomeprazol + AAS).

Atât studiile observaționale cât și studiile clinice au raportat date contradictorii privind implicațiile clinice ale unei interacțiuni PK/PD a esomeprazolului în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă a clopidogrelului trebuie descurajată.

Mecanism necunoscut

A fost raportată creșterea concentrațiilor plasmatice ale tacrolimusului în cazul administrării concomitente cu esomeprazolul. Trebuie efectuată o monitorizare atentă a concentrațiilor tacrolimusului precum și a funcției renale (clearance-ul creatininei), și dozele de tacrolimus ajustate după cum este necesar.

La unii pacienți, s-a raportat creșterea concentrațiilor plasmatice ale metotrexatului atunci când acesta a fost administrat împreună cu un IPP. În cazul administrării de doze mari de metotrexat, este posibil să trebuiască să fie luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu esomeprazol.

Efecte ale altor medicamente asupra profilului farmacocinetic al esomeprazolului

Esomeprazolul este metabolizat pe calea izoenzimelor CYP2C19 și CYP3A4. Administrarea concomitentă de esomeprazol și claritromicină (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP3A4, a determinat dublarea expunerii la esomeprazol (ASC). Administrarea concomitentă de esomeprazol și un inhibitor mixt al CYP2C19 și CYP3A4 poate determina mai mult decât dublarea expunerii la esomeprazol. Voriconazolul, inhibitor al CYP2C19 și CYP3A4, a crescut ASC a omeprazolului 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.

Medicamente cunoscute că induc activitatea CYP2C19 sau CYP3A4 sau a ambelor izoenzime (cum este rifampicina sau sunătoarea) pot determina scăderea concentrațiilor serice de esomeprazol prin creșterea metabolizării esomeprazolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Pentru esomeprazol, datele clinice privind sarcinile expuse sunt insuficiente. Datele provenite din studiile epidemiologice privind administrarea amestecului racemic de omeprazol, la un număr mare de sarcini expuse, nu au evidențiat efecte teratogene sau fetotoxice. Studiile la animale efectuate cu esomeprazol nu au indicat efecte nocive directe sau indirecte asupra dezvoltării embrionare/fetale. Studiile la animale efectuate cu amestecul racemic nu au indicat efecte nocive directe sau indirecte asupra sarcinii, parturii sau dezvoltării postnatale. Se recomandă prudență atunci când se prescrie la gravide.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă esomeprazolul se elimină în laptele uman. Nu au fost efectuate studii la femeile care alăptează. Nu sunt disponibile suficiente informații cu privire la efectele esomeprazolului la nou născuți/sugari. Prin urmare, Helides nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale cu amestec 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 o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate reacții adverse cum ar fi amețeli (mai puțin frecvente) și vedere încețoșată (rare) (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să utilizeze utilaje.

4.8 Reacții adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate sau suspicionate în timpul studiilor clinice cu esomeprazol și după punerea pe piață. Niciuna dintre acestea nu depinde de doză. Aceste reacții adverse 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 (nu poate fi estimată din datele disponibile)).

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/șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Edeme periferice
	Rare	Hiponatremie
	Cu frecvență necunoscută	Hipomagneziemie (vezi pct. 4.4); hipomagneziemia severă poate fi corelată cu hipocalcemia Hipomagneziemia se poate corela de asemenea și cu hipokalemia
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 încețoșată
Tulburări acustice și 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
	Cu frecvență necunoscută	Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creștere a concentrațiilor plasmatică 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)
	Cu frecvență necunoscută	Lupus eritematos cutanat

		subacut (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Fractură la nivelul șoldului, încheieturii 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, concomitent, a fost raportată insuficiența renală.
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte rare	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Stare generală de rău, transpirații abundente

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 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 privind supradozajul intenționat este limitată. Simptomele apărute după administrarea unei doze de 280 mg au fost simptome gastro-intestinale și slăbiciune. Administrarea de doze unice de 80 mg esomeprazol nu a determinat evenimente adverse. Nu se cunoaște un antidot specific.

Esomeprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică 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: 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 protoni de la nivelul celulelor parietale. Atât izomerul S cât și izomerul R al omeprazolului au activitate farmacodinamică similară.

Loc și mecanism de acțiune

Esomeprazolul este o bază slabă și este concentrat și convertit în forma activă în mediul puternic acid din canaliculele secretorii ale celulei parietale, unde inhibă ATP-aza H^+/K^+ dependentă, (enzimă care reprezintă pompa de protoni) și inhibă atât secreția acidă bazală cât și secreția acidă stimulată.

Efectul asupra secreției acide gastrice

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 scade 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, pH-ul gastric peste 4 s-a menținut pentru un timp mediu de 13 ore și 17 ore, respectiv timp de 24 ore la pacienții cu BRGE simptomatică. Procentul de pacienți la care s-a menținut pH-ul gastric peste 4 pentru cel puțin 8, 12 și 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%.

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

Efectele terapeutice ale inhibării secreției acide

Vindecarea esofagitei de reflux prin administrarea de esomeprazol în doză de 40 mg apare la aproximativ 78% dintre pacienți după patru săptămâni și 93% după opt săptămâni.

O săptămână de tratament cu 20 mg esomeprazol 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 terapiei de eradicare, nu este necesară administrarea ulterioară de medicamente antisecretorii în monoterapie pentru vindecarea eficace a ulcerului și dispariția simptomelor.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, pacienții cu ulcer gastro-duodenal hemoragic confirmat endoscopic clasificat Forrest Ia, Ib, Ila sau IIb (9%, 43%, 38%, respectiv 10%) au fost distribuiți randomizat pentru tratament cu esomeprazol soluție perfuzabilă (n=375) sau placebo (n=389). După hemostaza endoscopică, pacienților li s-a administrat esomeprazol 80 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 minute, urmată de perfuzie continuă cu 8 mg pe oră sau placebo timp de 72 ore. După o perioadă inițială de 72 ore, tuturor pacienților li s-a administrat în regim deschis 40 mg esomeprazol pe cale orală, timp de 27 zile, pentru inhibarea secreției acide. Incidența reapariției sângerărilor după 3 zile a fost de 5,9% în grupul tratat cu esomeprazol, comparativ cu 10,3% în grupul placebo. La 30 zile după tratament, frecvența de reapariție a sângerărilor în grupul tratat cu esomeprazol a fost de 7,7%, față de 13,6% în grupul placebo.

Alte efecte legate de inhibarea secreției acide

În timpul tratamentului de lungă durată cu esomeprazol atât la copii cât și la adulți, s-a observat un număr crescut de celule ECL posibil în relație cu creșterea concentrațiilor plasmatice de gastrină. Rezultatele sunt considerate a fi fără semnificație clinică.

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

Scăderea acidității gastrice, indiferent de cauză, inclusiv prin administrarea de inhibitori ai pompei de protoni, determină creșterea numărului de bacterii comensale la nivelul tractului gastro-intestinal. Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate determina creșterea ușoară a riscului de apariție a infecțiilor gastro-intestinale, cum sunt cele cu *Salmonella* și *Campylobacter* și, la pacienții spitalizați, posibil și cu *Clostridium difficile*.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA cresc și 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 cadrul a 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 inhibitorii selectivi ai COX-2.

În cadrul a două studii cu comparator placebo, esomeprazolul a demonstrat un efect mai bun în prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale la pacienții care utilizează AINS (cu vârsta > 60 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 BRGE (cu vârsta <1 an până la 17 ani) tratați pe termen lung cu IPP, 61% din pacienți au dezvoltat grade minore de hiperplazie a celulelor ECL, cu semnificație clinică necunoscută și fără apariție de atrofie gastrică sau tumori carcinoide.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Esomeprazolul este instabil în mediu acid și se administrează pe cale orală sub formă de granule enterosolubile. Conversia *in vivo* la izomerul R este neglijabilă. Absorbția esomeprazolului este rapidă; concentrațiile plasmatice maxime 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 repetată de doze unice zilnice. Valorile corespunzătoare pentru 20 mg esomeprazol sunt 50%, respectiv 68%. 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%.

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

Metabolizare și eliminare

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

Parametrii de mai jos reflectă, în principal, proprietățile farmacocinetice la persoanele care au izoenzima CYP2C19 funcțională, numiți metabolizatori extensivi.

Clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 17 l/oră după administrarea unei doze unice și de aproximativ 9 l/oră după administrarea de doze repetate. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1,3 ore după administrarea repetată de doze unice zilnice. Proprietățile farmacocinetice ale esomeprazolului au fost studiate pentru 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, probabil, ca urmare a inhibării izoenzimei CYP2C19 de către esomeprazol și/sau metabolitul său sulfonă. Esomeprazol este eliminat complet din plasmă între administrări fără nicio tendință de acumulare în timpul administrării zilnice de doze unice.

Metaboliții principali ai esomeprazolului nu au niciun efect asupra secreției acide gastrice. Aproape 80% din doza orală de esomeprazol se excretă ca metabolit în urină, iar restul în materiile fecale. Mai puțin de 1% din medicamentul nemodificat se regăsește în urină.

Grupe speciale de pacienți

La aproximativ 2,9±1,5% din populație lipsește o izoenzimă funcțională CYP2C19 și sunt numiți metabolizatori lenți. La acești indivizi, metabolizarea esomeprazolului este probabil catalizată, în principal, de izoenzima CYP3A4. După administrarea repetată de doze unice zilnice 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 față de subiecții care au prezentat izoenzima funcțională CYP2C19 (metabolizatorii extensivi). Media concentrațiilor plasmatice maxime a fost mai mare cu aproximativ 60%.

Aceste observații nu au relevanță asupra dozelor de esomeprazol.

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

După administrarea unei doze unice 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 față de bărbați. Nu se observă diferențe între sexe după administrarea repetată de doze zilnice unice. Aceste observații nu au relevanță asupra dozelor de esomeprazol.

Insuficiență de organ

La pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată metabolizarea esomeprazolului poate fi afectată. Viteza metabolizării este scăzută la pacienții cu insuficiență hepatică severă, determinând dublarea ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a esomeprazolului. Ca urmare, la pacienții cu insuficiență severă nu trebuie depășită doza maximă de 20 mg. În cazul administrării zilnice de doze unice, esomeprazolul sau metaboliții săi principali nu prezintă tendință de acumulare.

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 inițial, nu se anticipează ca metabolizarea esomeprazolului să fie modificată la pacienții cu insuficiență renală.

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 cele observate la adulți, pentru ambele doze de esomeprazol.

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile preclinice de extrapolare nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea și toxicitatea asupra funcției de reproducere. Studiile de carcinogenitate la șobolan efectuate cu amestec racemic au evidențiat hiperplazia celulelor ECL 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 (zahăr și amidon de porumb)

Hipromeloză 3 cP

Dimeticonă emulsie 35% care conține dimeticonă, p-hidroxibenzoat de propil (E216), p-hidroxibenzoat de metil (E218), acid sorbic, benzoat de sodiu, polietilenglicol sorbitan monolaureat, octilfenoxi-poliethoxi etanol și propilenglicol

Polisorbat 80

Manitol

Monogliceride diacetilate

Talc

Copolimer de acid metacrilic- acrilat de etil (1:1) dispersie 30 % care conține copolimer de acid metacrilic și etil acrilat, lauril sulfat de sodiu, polisorbat 80

Trietil citrat

Stearoil macrogolgliceride

Învelișul capsulei:

Oxid galben de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

Gelatină

Cerneală de imprimare: neagră
Oxid negru de fer (E172)
Shellac

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

Blistere: 2 ani

Flacoane:

Înainte de deschiderea flaconului: 2 ani

După deschiderea flaconului: 3 luni

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se păstra la temperaturi peste 25°C.

A se păstra flaconul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate (flacon). A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate (blister).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din PEÎD închise cu capac din PP de culoare albă conținând desicant din silicagel, prevăzute cu capsă din aluminiu.

Mărimi de ambalaj: 28, 30, 90 sau 98 capsule.

Blistere din PA-AI-PVC/Al

Mărimi de ambalaj: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 și 140 capsule.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Administrare prin intermediul sondei gastrice

1. Se golește conținutul capsulei în aproximativ 25 ml sau 50 ml apă. (Pentru unele sonde este necesară dispersia în 50 ml apă pentru a preveni ca granulele să înfund sonda). Se amestecă.
2. Se aspiră suspensia în seringă și se adaugă aproximativ 5 ml aer.
3. Se agită imediat seringă timp de aproximativ 2 minute pentru a dispersa granulele.
4. Se ține seringă cu vârful în sus și se verifică ca vârful să nu fie înfundat.
5. Se atașează seringă la sondă, menținând, în același timp, poziția cu vârful în sus.
6. Se agită seringă și se poziționează cu vârful îndreptat în jos. Se injectează imediat 5-10 ml în sondă. După injectare, se întoarce seringă cu vârful în sus și se agită (seringa trebuie așezată cu vârful îndreptat în sus pentru a se evita înfundarea).
7. Se întoarce seringă cu vârful îndreptat în jos și se injectează alți 5-10 ml în sondă. Se repetă operațiunea până la golirea seringii.
8. Se umple seringă cu 25 ml apă și 5 ml aer și se repetă pasul 6 dacă este necesară eliminarea resturilor de medicament rămase în seringă. Unele sonde necesită 50 ml apă.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Precauții speciale pentru eliminare

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37, Praga 10
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

10439/2017/01-18
10440/2017/01-18

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Decembrie 2010
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Decembrie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Decembrie 2017