

REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Nexium 10 mg granule gastrorezistente pentru suspensie orală, plic

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare plic conține: esomeprazol 10 mg (sub formă de magneziu trihidrat).

Excipienți cu efect cunoscut

Fiecare plic conține 6,8 mg sucroză și 2,8 g glucoză.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Granule gastrorezistente pentru suspensie orală, plic.

Granule fine de culoare galben-pal. Pot fi vizibile și granule brune.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nexium suspensie orală este indicat pentru:

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani.

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

- tratamentul esofagitei erozive de reflux diagnosticată endoscopic
- tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE)

Copii cu vârsta peste 4 ani

În combinație cu antibiotice în tratamentul ulcerului duodenal cauzat de *Helicobacter pylori*

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

În ceea ce privește indicațiile pentru pacienții cu vârsta peste 12 ani, recomandările sunt făcute în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru comprimatele gastrorezistente de Nexium.

Nexium suspensie orală poate fi de asemenea, utilizat de pacienții care au dificultăți la înghițirea comprimatelor gastrorezistente de Nexium în formă dispersată.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani cu greutate ≥ 10 kg

Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)

- *Tratamentul esofagitei erozive de reflux diagnosticată endoscopic*
Greutate ≥ 10 - < 20 kg: 10 mg o dată pe zi timp de 8 săptămâni.
Greutate ≥ 20 kg: 10 mg sau 20 mg o dată pe zi timp de 8 săptămâni.
- *Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE)*
10 mg o dată pe zi timp de 8 săptămâni.

Dozele peste 1 mg/kg zi nu au fost studiate.

Copii cu vârsta peste 4 ani

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.

Dozajul recomandat este:

Greutate	Dozare
< 30 kg	Combinăție cu două antibiotice: Nexium 10 mg, amoxicilină 25 mg/kg greutate corporală și claritromicină 7,5 mg/kg greutate corporală toate sunt administrate împreună, de două ori pe zi, timp de o săptămână.
30 - 40 kg	Combinăție cu două antibiotice: Nexium 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritromicină 7,5 mg/kg greutate corporală toate sunt administrate împreună, de două ori pe zi, timp de o săptămână.
> 40 kg	Combinăție cu două antibiotice: Nexium 20 mg, amoxicilină 1 g și claritromicină 500 mg, toate sunt administrate împreună, de două ori pe zi, timp de o săptămână.

Copii cu vârsta sub 1 an

Experiența tratamentului cu esomeprazol la copii cu vârsta sub 1 an este limitată și tratamentul nu este astfel recomandat (vezi pct. 5.1).

Adulți și adolescenți cu vârsta peste 12 ani

În ceea ce privește dozele la pacienții cu vârsta peste 12 ani, recomandările sunt făcute în Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru comprimatele gastrorezistente de Nexium.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiența renală

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

Insuficiența hepatică

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru pacienții cu vârsta ≥ 12 ani cu insuficiență hepatică severă, nu trebuie depășită o doză maximă de 20 mg

Nexium. Pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1-11 ani cu insuficiență hepatică severă, nu trebuie depășită doza maximă de 10 mg (vezi pct. 5.2).

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

Mod de administrare

Pentru o doză de 10 mg, se va goli conținutul unui plic de 10 mg într-un pahar care conține 15 ml apă. Pentru o doză de 20 mg, se va goli conținutul a două plicuri de 10 mg într-un pahar care conține 30 ml apă. A nu se utiliza apă carbogazoasă. Se amestecă bine conținutul până la dispersarea granulelor și se lasă timp de câteva minute pentru a se îngroșa. Se amestecă din nou și se bea în 30 minute. Granulele nu trebuie mestecate sau zdrobite. Se clătește cu 15 ml apă pentru a utiliza toate granulele.

În cazul pacienților care au sonde nazo-gastrice sau sonde gastrice: vezi pct. 6.6 pentru instrucțiuni privind prepararea și administrarea.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate cunoscută la substanța activă, la substituenții benzimidazolilor sau la oricare dintre excipienți enumerați la pct. 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții pentru utilizare

În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu, scădere ponderală semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemeză sau melenă) sau dacă se suspectează sau se confirmă prezența unui ulcer gastric, trebuie exclus un proces malign, deoarece tratamentul cu Nexium poate ameliora simptomele și întârzia diagnosticul.

Utilizare timp îndelungat

Pacienții tratați timp îndelungat (în special cei tratați mai mult de un an) trebuie ținuti sub supraveghere regulată. Tratamentul de lungă durată este indicat la adulți și adolescenți (în vârstă de 12 ani sau mai mult, vezi pct. 4.1).

Tratament la nevoie

Pacienții care primesc tratament la nevoie trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă simptomele lor își modifică caracterul. Tratamentul la nevoie nu a fost investigat la copii și, de aceea, nu este recomandat la acest grup de pacienți.

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 gastrointestinale

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate determina un risc ușor crescut de infecții gastrointestinale cum ar fi *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.

Hipomagneziemia

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu IPP cum este esomeprazolul pe o perioadă de cel puțin trei luni și, în cele mai multe cazuri, timp de un an. Pot să apară manifestări severe de hipomagnezie, cum ar fi oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar acestea pot debuta insidios și pot să fie trecute cu vederea. La majoritatea pacienților afectați, hipomagneziemia s-a îmbunătățit după administrarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare determinarea valorilor magneziului înainte de inițierea tratamentului și periodic în timpul tratamentului cu IPP la pacienții pentru care se recomandă tratament prelungit sau care au tratament cu IPP în asociere cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagnezie (de exemplu diuretice).

Riscul de fracturi

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 șold, radio-carpiană și de coloană vertebrală, mai ales la pacienții vârstnici sau 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 fractură. În anumite cazuri, creșterea riscului de fractură este determinată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de apariție a osteoporozei 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 10 mg, granule gastro-rezistente. 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.

Combinatii 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.

Atunci când esomeprazolul este prescris pentru utilizare la nevoie, trebuie luate în considerare implicațiile privind interacțiunile cu alte medicamente, din cauza fluctuației concentrațiilor plasmatice ale esomeprazolului (vezi pct. 4.5).

Zahăr și glucoză

Acest medicament conține zahăr și glucoză. 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 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 esomeprazol trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmatice 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

Efectele 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 sunt întotdeauna cunoscute. 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 o dată pe zi) cu atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg la voluntari 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 o dată pe zi) 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. Din cauza efectelor farmacodinamice și proprietăților farmacocinetice similare ale omeprazolului și esomeprazolului, administrarea concomitentă a esomeprazolului cu atazanavir (vezi pct 4.4) nu este recomandată și cu nelfinavir (vezi pct 4.3) este contraindicată.

Pentru saquinavir (administrat concomitent cu ritonavir) s-a raportat creșterea valorilor serice (80-100%) în timpul tratamentului concomitent cu omeprazol (40 mg o dată pe zi). 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 s-a administrat împreună cu IPP, a fost raportată o creștere a nivelurilor de metotrexat la unii pacienți. Când metotrexatul se administrează în doze mari, poate fi luată în considerare o întrerupere temporară a esomeprazolului.

Tacrolimus

Administrarea concomitentă de esomeprazol a determinat creșterea concentrațiilor plasmatică de tacrolimus. Este necesară instituirea unei monitorizări intense a concentrațiilor plasmatică 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. Similar altor medicamente care scad aciditatea intergastrică, 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 dioxină la indivizii 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, trebuie acordată precauție când esomeprazolul este administrat în doze ridicate la pacienții vârstnici. Monitorizarea terapeutică a digoxinei trebuie întărită.

Medicamente metabolizate de către CYP2C19

Esomeprazolul inhibă CYP2C19, principala enzimă care metabolizează esomeprazolul. Astfel, când esomeprazolul este asociat cu alte medicamente care sunt metabolizate de către CYP2C19, cum sunt diazepam, citalopram, imipramină, clomipramină, fenitoină etc., concentrația plasmatică a acestor medicamente poate fi crescută și poate fi necesară reducerea dozelor. Acest lucru trebuie luat în considerare în special atunci când se prescrie esomeprazol pentru tratament la nevoie.

Diazepam

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

Fenitoina

Administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol a determinat o creștere cu 13% a concentrației plasmatiche minime a fenitoinii la pacienții cu epilepsie. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale fenitoinii atunci când se introduce sau se întrerupe tratamentul cu esomeprazol.

Voriconazol

Omeprazolul (40 mg o dată pe zi) a determinat creșterea C_{max} și ASC ale voriconazol (un substrat al CYP2C19) cu 15%, respectiv 41%.

Cilostazol

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

Cisaprida

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol a determinat o creștere cu 32% a ariei de sub curba concentrației plasmatiche în funcție de timp (ASC) și o prelungire cu 31% a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$), fără a fi însoțite și de o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatiche maxime ale cisapridei. Intervalul QTc prelungit ușor observat după administrarea cisapridei în monoterapie, nu a fost prelungit suplimentar după administrarea cisapridei în asociere cu esomeprazol.

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 din punct de vedere 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 doză de întreținere) 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 agregării plachetare maxime (induse de ADP) în medie cu 14% .

Într-un studiu clinic la indivizi sănătoși, s-a înregistrat o scădere de aproximativ 40% a expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului atunci când combinația în doză fixă de esomeprazol 20 mg + acid acetilsalicilic 81 mg a fost administrată împreună cu clopidogrel, comparativ cu clopidogrel administrat singur. Cu toate acestea nivelul maxim de inhibare a agregării plachetare (ADP indusă) la acești indivizi a fost același la ambele grupe de pacienți.

S-au raportat date neconcordante cu privire la implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD) din punct de vedere al evenimentelor cardiovasculare majore atât din studii observaționale, cât și din studiile clinice. Ca o măsură de precauție, nu se recomandă administrarea concomitentă cu clopidogrel.

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.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii 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 determina o creștere mai mare decât dublul expunerii la esomeprazol. Inhibitorul CYP2C19 și CYP3A4, voriconazol, a crescut ASC_T pentru omeprazol cu 280%. Ajustarea dozei de esomeprazol nu este de obicei necesară în niciuna dintre aceste situații. Cu toate acestea, trebuie luată în considerare ajustarea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă și în cazul indicației de tratament de lungă durată. Tratamentul de lungă durată este indicat la adulți și adolescenți (cu vârsta de 12 ani sau peste, vezi pct. 4.1).

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 plasmatiche de esomeprazol, prin creșterea ratei de metabolizare a esomeprazolului.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele clinice privind utilizarea Nexium în sarcină sunt insuficiente. În cazul amestecului racemic de omeprazol, datele dintr-un număr mare de sarcini expuse, din cadrul unor studii epidemiologice, nu au indicat niciun fel de efecte malformative sau fetotoxice. Studiile la animale cu esomeprazol nu au indicat vreun efect dăunător direct sau indirect cu privire la dezvoltarea embrionară/fetală. Studiile la animale cu amestec racemic nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, nașterii sau dezvoltării post-natale. Medicamentul trebuie 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 fetoneo-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 informații suficiente în ceea ce privește efectul esomeprazolului asupra nou-nascuților/sugarilor. 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

Nexium are o influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate reacții adverse cum sunt amețea (mai puțin frecvente) și tulburări de vedere (rar) (vezi pct. 4.8). În cazul în care pacienții prezintă aceste reacții adverse 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 (nu pot fi estimate din datele disponibile).

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatică	Rare	Leucopenie, trombocitopenie
	Foarte rare	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu, febră, edem angioneurotic și reacție anafilactică/șoc
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Edem periferic
	Rare	Hiponatremie
	Cu frecvență necunoscută	Hipomagneziemia (vezi pct. 4.4), hipomagneziemie severă care poate fi corelată cu hipocalcemia. Hipomagneziemia poate fi corelată, de asemenea, cu hipopotasemia.
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 neclară
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	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	Valori serice crescute ale enzimelor hepatice
	Rare	Hepatită cu sau fără icter
	Foarte rare	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu boli hepatice preexistente

Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Reacție adversă
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 de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)
	Rare	Artralgii, mialgii
	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 sânului	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>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

4.9 Supradozaj

Până în prezent, experiența este foarte limitată în ceea ce privește supradozajul intenționat. Simptomele descrise în legătură cu administrarea a 280 mg au fost simptome gastro-intestinale și senzația de slăbiciune. Dozele unice de 80 mg esomeprazol au fost lipsite de evenimente ulterioare. Nu se cunoaște vreun antidot specific. Esomeprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche și, prin urmare, nu este rapid dializabil. Ca în orice alt caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie unul simptomatic și trebuie utilizate măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul tulburărilor legate de hiperaciditate, inhibitor al pompei protonice
Codul ATC: A02BC05

Esomeprazolul este izomerul S al omeprazolului și reduce secreția acidă gastrică printr-un mecanism specific de acțiune, țintit. Este un inhibitor specific al pompei protonice de la nivelul celulei parietale. Atât izomerul R, cât și izomerul S al omeprazolului au o activitate farmacodinamică similară.

Mecanism de acțiune

Esomeprazolul este o bază slabă și este concentrat și transformat în forma activă în mediul foarte acid al canaliculilor secretori de la nivelul celulelor parietale, unde inhibă enzima H^+K^+ -ATP-ază – pompa acidă și inhibă atât secreția bazală, cât și pe cea stimulată.

Efecte farmacodinamice

După administrarea orală a 20 mg și 40 mg esomeprazol, debutul efectului apare în decurs de o oră. După administrarea repetată a 20 mg esomeprazol o dată pe zi, timp de cinci zile, media valorilor concentrațiilor plasmatiche maxime ale secreției acide, după stimularea cu pentagastrină, a scăzut cu 90% atunci când s-au făcut determinări la 6 – 7 ore după administrarea dozei din a cincea zi.

După cinci zile de administrare orală a 20 mg și 40 mg esomeprazol, pH-ul intragastric peste 4 a fost menținut pentru o perioadă medie de timp de 13 ore și 17 ore, respectiv peste 24 ore în cazul pacienților cu BRGE simptomatică. Proporția pacienților care au menținut un pH intragastric mai mare de 4 pentru cel puțin 8, 12, respectiv 16 ore a fost de 76%, 54% și 24% pentru esomeprazol 20 mg. Proporțiile coresponzătoare pentru esomeprazol 40 mg au fost de 97%, 92% și 56%.

Utilizând ASC ca parametru surogat pentru concentrațiile plasmatiche, a fost demonstrată o relație între inhibarea secreției acide și expunere.

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

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatiche ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatiche 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. A fost observată o creștere a numărului celulelor ECL posibil în relație cu valorile serice crescute ale gastrinei, la unii pacienți care au efectuat tratament de lungă durată cu esomeprazol.

Pe parcursul tratamentului de lungă durată cu medicamente antisecretorii a fost raportată apariția chisturilor glandulare gastrice cu o frecvență ușor mai mare. Aceste modificări reprezintă consecințele fiziologice ale inhibării marcate 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 determina o ușoară creștere a riscului de infecții gastrointestinale, cum sunt cele cu *Salmonella* și *Campylobacter* și posibil cu *Clostridium difficile* la pacienții spitalizați.

Copii și adolescenți

BRGE la copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani

Într-un studiu multicentric, cu grupuri paralele, 109 pacienți copii și adolescenți cu BRGE diagnosticată endoscopic (cu vârsta cuprinsă între 1-11 ani) au fost tratați cu Nexium administrat o dată pe zi timp de 8 săptămâni, pentru evaluarea siguranței și tolerabilității. Dozele în funcție de greutatea pacientului au fost următoarele:

Greutate < 20 kg: tratament o dată pe zi cu esomeprazol 5 mg sau 10 mg

Greutate ≥ 20 kg: tratament o dată pe zi cu esomeprazol 10 mg sau 20 mg.

Pacienții au fost clasificați endoscopic în funcție de prezența sau absența esofagitei erozive. Cincizeci și trei pacienți au avut esofagită erozivă la intrarea în studiu. Din cei 45 pacienți care au efectuat endoscopie de urmărire, la 42 din acești pacienți (93,3%), esofagita erozivă a fost rezolvată (88,9%) sau a fost îmbunătățită (4,4%) după 8 săptămâni de tratament.

BRGE la copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 11 luni

Într-un studiu controlat cu placebo (98 de pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 luni) au fost evaluate eficacitatea și siguranța la pacienții cu simptome de BRGE. Esomeprazolul a fost administrat timp de 2 săptămâni o dată pe zi, 1 mg/kg (faza deschisă), iar 80 dintre pacienți au fost incluși, în studiu, încă 4 săptămâni (studiu dublu-orb, faza de oprire a tratamentului). Nu a existat nicio diferență semnificativă între esomeprazol și placebo în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, durata, până la întreruperea tratamentului administrat, din cauza agravării simptomelor.

Într-un studiu controlat cu placebo (52 de pacienți cu vârsta mai mică de 1 lună) au fost evaluate eficacitatea și siguranța la pacienții cu semne și simptome de BRGE. Esomeprazolul 0,5 mg/kg s-a administrat timp de 10 zile minim, o dată pe zi. Nu a existat nicio diferență semnificativă între esomeprazol și placebo în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, modificarea numărului de apariții al simptomelor BRGE față de momentul inițial.

Rezultatele din studiile la copii au indicat, în plus, că administrarea a 0,5 mg/kg și 1,0 mg/kg esomeprazol, la sugari cu vârsta mai mică de 1 lună și, respectiv, la sugari cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 luni, a redus procentual, perioada medie de timp în care pH intraesofagian este peste 4.

Profilul de siguranță pare similar cu cel observat la adulți.

Într-un studiu efectuat la pacienți copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 17 ani) cu boală de reflux gastro-esofagian (BRGE), care au primit 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 sensibil la acțiunea acidului și se administrează pe cale orală sub forma unor granule cu înveliș gastrorezistent. *In vivo*, transformarea la izomerul R este neglijabilă. Absorbția esomeprazolului este rapidă, cu atingerea concentrației plasmatice maxime la aproximativ 1-2 ore după administrare. Biodisponibilitatea absolută este de 64% după o singură doză de 40 mg și crește la 89% după administrarea de doze repetate în priză unică zilnică. Pentru 20 mg esomeprazol, valorile corespunzătoare 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 în cazul subiecților sănătoși este de aproximativ 0,22 l/kg greutate corporală. Esomeprazolul se leagă de proteinele plasmatice în procent de 97%.

Biotransformare

Esomeprazolul este metabolizat complet de către sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP). Partea principală a metabolizării esomeprazolului este dependentă de polimorfismul CYP2C19, responsabil pentru formarea metaboliților hidroxi- și demetil ai esomeprazolului. Partea rămasă este dependentă de altă izoenzimă specifică, CYP3A4, responsabilă pentru formarea esomeprazol sulfonei, principalul metabolit plasmatic.

Eliminare

Parametrii de mai jos reflectă, în principal, farmacocinetica în cazul persoanelor cu o enzimă CYP2C19 funcțională, metabolizatorii cu activitate enzimatică rapidă.

Clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 17 l/oră după administrarea unei singure doze și de aproximativ 9 l/oră în urma administrării repetate. Esomeprazolul este eliminat complet din plasmă între doze și nu are tendință de acumulare pe parcursul administrării în prize unice zilnice.

Principalii metaboliți ai esomeprazolului nu au efect asupra secreției gastrice acide. Aproape 80% dintr-o doză orală de esomeprazol este excretată sub formă de metaboliți în urină, iar restul prin materiile fecale. Mai puțin de 1% din medicamentul inițial în formă nemetabolizată se regăsește în urină.

Linearitate/non-linearitate

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1,3 ore după administrarea repetată de doze unice zilnice. Farmacocinetica esomeprazolului a fost studiată până la doze de 40 mg de două ori pe zi. Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp crește în urma administrărilor repetate de esomeprazol. Această creștere este dependentă de doză și determină mai mult decât o creștere proporțională cu doza a ASC, după administrare repetată. Această dependență de timp și de doză se datorează scăderii metabolizării la nivelul primului pasaj hepatic și a clearance-ului sistemic, determinată probabil de o inhibare a enzimei CYP2C19 de către esomeprazol și/sau metabolitul său sulfonic.

Grupe speciale de pacienți

Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă

Aproximativ $2,9 \pm 1,5\%$ din populație nu are o enzimă CYP2C19 funcțională și se numesc metabolizatori cu activitate enzimatică lentă. La aceste persoane, metabolizarea esomeprazolului este probabil catalizată, în principal, de către CYP3A4. După administrarea repetată de doze unice zilnice de 40 mg esomeprazol, aria medie de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a fost cu aproximativ 100% mai mare în cazul metabolizatorilor lenți, decât în cazul subiecților cu o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori cu activitate enzimatică rapidă). Media concentrațiilor plasmatice maxime, a fost mai mare cu aproximativ 60%. Aceste observații nu au implicații asupra dozajului esomeprazolului.

Sex

În urma administrării unei singure doze de 40 mg esomeprazol, aria medie de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp este cu aproximativ 30% mai mare la femei decât la bărbați. Nu s-au observat diferențe între sexe după administrări repetate de doze unice zilnice. Aceste observații nu au implicații asupra dozajului esomeprazolului.

Insuficiență hepatică

Metabolizarea esomeprazolului la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată poate fi afectată. Viteza de metabolizare este scăzută la pacienții cu insuficiență hepatică severă, ceea ce determină o dublare a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp pentru esomeprazol. De aceea, nu trebuie depășit un maxim de 20 mg la pacienții cu insuficiență severă.

Esomeprazolul sau metabolii săi principali nu au demonstrat vreo tendință de acumulare în urma administrării în doză unică zilnică.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii la pacienții cu afectarea funcției renale. Deoarece rinichiul este responsabil cu excreția metabolizării esomeprazolului, dar nu și cu eliminarea medicamentului în forma sa nemodificată, nu este de așteptat ca metabolizarea esomeprazolului să fie modificată la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici

Metabolizarea esomeprazolului nu se modifică semnificativ în cazul pacienților vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 71 și 80 ani).

Copii și adolescenți

Adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani:

În urma administrărilor repetate de doze de 20 mg și 40 mg esomeprazol la adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 ani, expunerea totală (ASC) și timpul până la atingerea concentrației plasmatice maxime (t_{max}) au fost similare cu cele ale adulților.

Copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani:

În urma administrărilor repetate de doze de 10 mg esomeprazol, expunerea totală (ASC) a fost similară pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 ani și similară cu expunerea observată în cazul dozei de 20 mg la adolescenți și adulți.

Ca urmare a administrării de doze repetate de 20 mg esomeprazol, expunerea totală (ASC) a fost mai mare la copiii cu vârsta cuprinsă între 6 și 11 ani, comparativ cu aceeași doză administrată la adolescenți și adulți.

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 carcinogeneză 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 sunt observate după tratamentul de lungă durată la șobolan cu inhibitori ai secreției acide gastrice. Nu au fost observate descoperiri noi sau neașteptate în cazul puilor de șobolan sau de câine, după administrarea de esomeprazol pe o perioadă de până la 3 luni, comparativ cu animalele adulte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Pelete de esomeprazol:

Monostearat de glicerol 40-55

Hidroxipropilceluloză

Hipromeloză

Stearat de magneziu

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

Polisorbat 80

Sfere de zahăr (zahăr și amidon de porumb)

Talc

Citrat de trietil

Granule de excipient:

Acid citric anhidru (pentru ajustarea pH-ului)

Crospovidonă

Glucoză anhidră

Hidroxipropilceluloză

Oxid galben de fer (E 172)

Gumă xanthan

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

A se utiliza în 30 minute după reconstituirea suspensiei.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie conținând 28 sau 30 plicuri. Nu toate mărimile de ambalaj pot fi comercializate.

Plicurile (conținând granule): Folie laminată, alcătuită din 3 straturi: polietilenă tereftalat (PET), aluminiu și polietilenă de joasă densitate (PEJD) care protejează granulele de umezeală.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

Pentru pacienții care au sondă gastrică sau nazogastrică

1. Pentru o doză de 10 mg, se adaugă conținutul unui plic de 10 mg în 15 ml apă.
 2. Pentru o doză de 20 mg, se adaugă conținutul a două plicuri de 10 mg în 30 ml apă.
 3. Se amestecă.
 4. Se lasă câteva minute să se îngroașe.
 5. Se amestecă din nou.
 6. Se aspiră suspensia în seringă.
 7. Se injectează prin sonda gastrică, mărime French 6 sau mai mare, în stomac, în decurs de 30 minute după reconstituire.
 8. Se reumple seringă cu 15 ml apă pentru doza de 10 mg și 30 ml apă pentru doza de 20 mg.
 9. Se agită și se spală resturile de la nivelul sondei gastrice în stomac.
- Orice suspensie neutilizată se aruncă.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

ASTRAZENECA AB

Gärtnavägen SE-151 85 Södertälje, Suedia

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

3268/2011/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data reînnoirii autorizației: Februarie 2011

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2017