POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

NEXIUM 20 mg gastrorezistentne tablete
NEXIUM 40 mg gastrorezistentne tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena tableta vsebuje 20 mg ali 40 mg esomeprazola v obliki 22,3 mg ali 44,5 mg magnezijevega esomeprazolata trihidrata.

Pomožne snovi: ena tableta vsebuje 28 mg ali 30 mg sladkornih kroglic, ki vsebujejo saharozo.
Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Gastrorezistentne tablete
20 mg: svetlo rožnate, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vgraviranim napisom 20 mg na eni strani in A/EH na drugi.

40 mg: rožnate, ovalne, bikonveksne, filmsko obložene tablete z vgraviranim napisom
40 mg na eni strani in A/EI na drugi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Odrasli

Tablete NEXIUM so indicirane za:

Zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB):
- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa,
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni,
- simptomatsko zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB).

V kombinaciji z ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe s *Helicobacter pylori* in
- celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*.

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)
Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili.

Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri bolnikih s tveganjem.

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma

Mladostniki od 12 let dalje
Zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB)
- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa,
- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni,
- simptomatsko zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB).

V kombinaciji z antibiotiki za zdravljenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Tablete mora bolnik pogoltniti cele z malo vode in jih ne sme žvečiti ali zdrobiti.
Bolniki, ki imajo težave pri požiranju, lahko tablete tudi raztopijo v pol kozarca negazirane vode. Pri tem ne smejo piti nobene druge tekočine, saj bi ta lahko raztopila gastrorezistentno oblogo. Tekočino naj mešajo, dokler se tablete ne razpustijo, in jo popijejo skupaj s kroglicami takoj ali v 30 minutah. Kozarec naj izperejo s pol kozarca vode in tudi to popijejo. Kroglic ne smejo žvečiti ali zdrobiti.

Bolnikom, ki ne morejo požirati, se lahko tablete raztopi v negazirani vodi, nastalo raztopino pa se jim da po gastrični sondi. Pomembno je, da sta ustreznost izbrane brizge in cevke skrbno testirana. Za navodila o pripravi in uporabi glejte poglavje 6.6.

Odrasli in mladostniki stari 12 let in več
Zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB):
- zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa
40 mg enkrat na dan 4 tedne.
Za bolnike, pri katerih se ezofagitis ni pozdravil, ali ki imajo stalne simptome, priporočamo dodatne 4 tedne zdravljenja.

- dolgotrajno zdravljenje bolnikov s pozdravljenim ezofagitisom za preprečevanje ponovitve bolezni
20 mg enkrat na dan.

- simptomatsko zdravljenje bolezni gastroezofagealnega refluksa (GERB)
20 mg enkrat na dan pri bolnikih brez ezofagitisa. Če po štirih tednih ne uspete odpraviti simptomov, bodo pri bolniku potrebne dodatne preiskave. Ko simptomi prenehajo, jih lahko bolnik kasneje uspešno nadzoruje z odmerkom 20 mg enkrat na dan. Odrasli lahko odmerek 20 mg enkrat na dan jemljejo tudi po potrebi. Bolnikom s tveganjem za nastanek želodčnega in duodenalnega ulkusa, zaradi zdravljenja z NSAR, se jemanje zdravila po potrebi za nadaljnji nadzor simptomov ne priporoča.

Odrasli
V kombinaciji z ustreznim antibiotikom za odpravo okužbe s *Helicobacter pylori* in
- celjenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori* in
- preprečevanje ponovitve peptičnega ulkusa pri bolnikih z ulkusom v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*.

20 mg zdravila Nexium, 1 g amoksicilina in 500 mg klaritromicina, vse dvakrat na dan v obdobju 7 dni.

Bolniki, ki potrebujejo dolgotrajno zdravljenje z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR)

Zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili: običajni odmerek je 20 mg enkrat na dan, zdravljenje pa traja 4 - 8 tednov.

Preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili pri bolnikih s tveganjem: 20 mg enkrat na dan.

Preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa po zdravljenju z zdravilom Nexium raztopina za injiciranje/infundiranje
40 mg enkrat na dan 4 tedne za preprečevanje ponovne krvavitve peptičnega ulkusa, kot nadaljevanje parenteralnega zdravljenja.

Zdravljenje Zollinger – Ellisonovega sindroma
Priporočen začetni odmerek zdravila Nexium je 40 mg dvakrat na dan. Odmerek je potrebno nato prilagoditi posamezniku in nadaljevati z zdravljenjem dokler obstajajo klinične indikacije. Na osnovi dostopnih kliničnih podatkov, lahko bolezen pri večini bolnikov nadzorujemo z odmerkom esomeprazola med 80 in 160 mg dnevno. Če dnevni odmerek preseže 80 mg, ga je potrebno razdeliti na dva dela.

Mladostniki od 12 let dalje
Zdravljenje duodenalnega ulkusa v povezavi z okužbo s *Helicobacter pylori*
Pri izbiri primerne kombinacije zdravil, moramo upoštevati uradne nacionalne, regionalne in lokalne smernice glede bakterijske rezistence, trajanja zdravljenja (najpogosteje 7 dni, včasih tudi do 14 dni) in ustrezne uporabe zdravil za zdravljenje bakterijskih infekcij.

Zdravljenje mora nadzorovati specialist.

Priporočeno odmerjanje:

Telesna masa	Odmerjanje
30 - 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Nexium 20 mg, amoksicilin 750 mg in klaritromicin 7.5 mg/kg telesne mase, vse dvakrat na dan, en teden.
> 40 kg	Kombinacija z dvema antibiotikoma: Nexium 20 mg, amoksicilin 1 g in klaritromicin 500 mg, vse dvakrat na dan, en teden.

Otroci stari do 12 let
Za odmerjanje pri bolnikih starih od 1 do 11 let glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Nexium 10 mg gastrorezistentna zrnca za peroralno suspenzijo.

Motnje delovanja ledvic
Pri bolnikih z ledvično okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro morate take bolnike zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

Motnje delovanja jeter
Pri bolnikih z blago do zmerno jetrno okvaro ni potrebna prilagoditev odmerka. Pri bolnikih s hudo jetrno okvaro ne smete preseči največjega odmerka 20 mg (glejte poglavje 5.2).

Starostniki
Pri starostnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

4.3 Kontraindikacije

Znana preobčutljivost za esomeprazol, substituirane benzimidazole ali katerokoli pomožno snov.

Sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavira ni dovoljena (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in posebni previdnostni ukrepi

V primeru kakršnihkoli opozorilnih simptomov (npr. izrazitega nenamernega hujšanja, ponavljajočega bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na želodčni ulkus ali potrjeni diagnozi želodčnega ulkusa morate najprej izključiti možnost malignega obolenja, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z zdravilom Nexium ublažilo simptome in zakasnilo postavitev diagnoze.

Pri bolnikih na dolgotrajnem zdravljenju (še posebno tistih, ki se zdravijo več kot 1 leto), so potrebne redne kontrole.

Bolnikom, ki zdravilo jemljejo po potrebi, je treba naročiti, naj se obrnejo na svojega zdravnika, če se značilnosti simptomov spremenijo. Pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi je treba upoštevati posledice morebitnega medsebojnega delovanja z drugimi zdravili zaradi nihanja plazemskih koncentracij esomeprazola (glejte poglavje 4.5).

Pri predpisovanju esomeprazola za odpravo okužbe s *Helicobacter pylori* je treba upoštevati morebitno medsebojno delovanje vseh komponent kombinirane trojne terapije z drugimi zdravili. Klaritromicin je močan zaviralec encima CYP3A4, zato je treba pri trojni terapiji upoštevati kontraindikacije zanj in njegovo medsebojno delovanje pri sočasnem jemanju drugih zdravil, ki se presnavljajo prek encima CYP3A4, kakor je npr. cisaprid.

Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih infekcij, npr. *Salmonello* in *Campylobacter* (glejte poglavje 5.1).

Sočasno jemanje esomeprazola in atazanavira ni priporočljivo (glejte poglavje 4.5). Če presodite, da se kombinaciji zaviralca protonske črpalke in atazanavira ne morete izogniti, je priporočljivo natančno klinično spremljanje v kombinaciji z zvišanjem odmerka atazanavira na 400 mg z 100 mg ritonavira, pri čemer naj ne bi presegli odmerka esomeprazola 20 mg.

Kot vsa druga zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi esomeprazol zmanjša absorpcijo vitamina B12 (kobamidcianid) zaradi hipo- ali aklorhidrije. To moramo upoštevati pri bolnikih z zmanjšanimi zalogami ali z dejavniki, ki ob dolgotrajni terapiji zmanjšujejo absorpcijo vitamina B12.

Esomeprazol je zaviralec CYP2C19. Na začetku in na koncu zdravljenja z esomeprazolom je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo s CYP2C19. Opazili so medsebojno delovanje med klopidogrelom in esomeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Zaradi previdnosti je sočasno uporabo esomeprazola in klopidogrela treba odsvetovati.

Pri bolnikih, ki so prejemali zaviralce protonske črpalke, kakršen je esomeprazol, vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o hudi hipomagneziemiji. Pojavijo se lahko resni znaki hipomagneziemije, npr. utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatne motnje srčnega ritma, vendar se lahko začnejo neopazno in ostanejo prezrti. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prenehanju uporabe zaviralcev protonske črpalke.

Bolnikom, pri katerih je mogoče pričakovati dolgotrajno zdravljenje, in bolnikom, ki jemljejo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki),

je priporočljivo izmeriti koncentracijo magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in občasno med zdravljenjem.

Zaviralci protonske črpalke, zlasti če so uporabljeni v velikih odmerkih in dolgo časa (> 1 leto), lahko zmerno povečajo tveganje za zlom kolka, zapestja in hrbtenice, predvsem pri starejših osebah ali v prisotnosti drugih znanih dejavnikov tveganja. Opazovalne študije kažejo, da lahko zaviralci protonske črpalke povečajo celokupno tveganje za zlome za 10 – 40 %. Delež tega povečanja je lahko posledica drugih dejavnikov tveganja. Bolniki s tveganjem za osteoporozo morajo biti deležni oskrbe v skladu s trenutnimi kliničnimi smernicami ter morajo uživati dovolj vitamina D in kalcija.

Motene laboratorijske preiskave
Zvišane vrednosti kromogranina A (CgA) lahko ovirajo preiskave za diagnostiko nevroendokrinih tumorjev. Da bi preprečili ta moteči vpliv, je treba zdravljenje z esomeprazolom prekiniti vsaj 5 dni pred meritvami CgA (glejte poglavje 5.1).

To zdravilo vsebuje saharozo. Bolniki z redkimi dednimi boleznimi, kakor so fruktozna intoleranca, malabsorpcija glukoze in galaktoze ali pomanjkanje saharaze in izomaltaze, tega zdravila ne bi smeli jemati.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH

Zaviralni učinek na izločanje želodčne kisline, med zdravljenjem z esomeprazolom in drugimi zaviralci protonske črpalke, lahko zmanjša ali poveča absorpcijo drugih zdravil, če pH vrednost želodčne vsebine vpliva na njihovo absorpcijo. Kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšajo kislost želodčne vsebine, se lahko med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil, kot so ketokonazol, itrakonazol in eroltinib, absorpcija digoksina pa se lahko poveča. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) in digoksinom je pri zdravih preiskovancih povečalo biološko uporabnost digoksina za 10 % (pri dveh od desetih preiskovancev do 30 %). Redko je bila opisana toksičnost digoksina. Vendar pa je v primeru uporabe velikih odmerkov esomeprazola pri starejših bolnikih potrebna previdnost. V takšnih okoliščinah je treba intenzivneje terapevtsko spremljati serumske koncentracije digoksina.

Poročajo o interakciji omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaze. Klinični pomen in mehanizem takih interakcij nista vedno znana. Povečan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Druge možne interakcije potekajo preko inhibicije CYP 2C19. Za atazanavir in nelfinavir poročajo o njuni zmanjšani koncentraciji v serumu ob sočasnem jemanju z omeprazolom, zato sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira pri zdravih prostovoljcih je povzročilo znatno zmanjšanje izpostavljenosti atazanaviru (zmanšanje AUC, C_{max} in C_{min} za približno 75 %). Povečanje odmerka atazanavira na 400 mg ni kompenziralo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanaviru. Sočasno jemanje omeprazola (20 mg enkrat na dan) in 400 mg atazanavira/ 100 mg ritonavira je pri zdravih prostovoljcih približno za 30 % zmanjšalo izpostavljenosti atazanaviru v primerjavi z izpostavljenostjo atazanaviru pri kombinaciji 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira enkrat na dan brez omeprazola 20 mg enkrat na dan. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) je zmanjšalo povprečno AUC, C_{max} in C_{min} nelfinavira za 36 – 39 % in povprečno AUC, C_{max} in C_{min} farmakološko aktivnega metabolita M8 za 75 – 92 %. Pri sakvinaviru (sočasno s ritonavirom), poročajo o zvišanih

koncentracijah v serumu (za 80 – 100 %) pri sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg enkrat na dan). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunaviru (sočasno z ritonavirom) in amprenaviru (sočasno z ritonavirom). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost amprenaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirom in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinaviru (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirom). Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih lastnosti omeprazola in esomeprazola sočasna uporaba esomeprazola in atazanavira ni priporočljiva, sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavira pa je kontraindicirana.

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je poglavitni encim za presnovo esomeprazola. Zato so pri kombiniranju esomeprazola z zdravili, ki jih tudi presnavlja CYP2C19, npr. diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom ipd., lahko plazemske koncentracije teh zdravil povečane in bo potrebno zmanjšanje njihovega odmerka. To je treba še posebej upoštevati pri predpisovanju esomeprazola za jemanje po potrebi. Sočasno jemanje 30 mg esomeprazola je povzročilo 45 % zmanjšanje očistka substrata za CYP2C19, diazepama, sočasno jemanje 40 mg esomeprazola pa 13 % povečanje najmanjše plazemske koncentracije fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Priporočamo spremljanje plazemske koncentracije fenitoina ob uvedbi ali ukinitivi esomeprazola. Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal C_{max} in AUC_{τ} vorikonazola (substrat encima CYP2C19) za 15 % oz. 41 %.

Klinična preskušanja na bolnikih, ki so poleg varfarina prejemali še 40 mg esomeprazola, so pokazala, da so koagulacijski časi v ustreznem območju. Vendar pa so v raziskavah v obdobju trženja, pri sočasni uporabi, poročali o posameznih primerih povečanega INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa), ki je bilo klinično pomembno. Zato je ob začetku in koncu sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom oziroma drugimi kumarinskimi derivati priporočljivo spremljanje bolnika.

Tako omeprazol kot esomeprazol delujeta kot zaviralca CYP 2C19. V navzkrižni študiji je omeprazol v odmerku 40 mg pri zdravih prostovoljcih povečal C_{max} in AUC cilostazola za 18 % oziroma 26 % in pri enem od njegovih aktivnih metabolitov za 29 % oziroma 69 %.

Pri zdravih prostovoljcih je sočasno jemanje 40 mg esomeprazola povzročilo 32 % povečanje površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) in 31 % podaljšanje razpolovnega časa izločanja ($t_{1/2}$) cisaprida brez bistvenega povečanja največje plazemske koncentracije cisaprida. Nekoliko podaljšan interval Q-Tc, ki so ga opažali pri jemanju samega cisaprida, pa ni bil dodatno podaljšan pri sočasnem jemanju esomeprazola in cisaprida (glejte tudi poglavje 4.4).

Esomeprazol nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amoksicilina ali kinidina.

Študije, ki so ovrednotile sočasno uporabo esomeprazola z naproksenom ali rofekoksibom, med kratkotrajnimi študijami niso pokazale klinično pomembnih farmakokinetičnih interakcij.

Rezultati študij pri zdravih preiskovancih kažejo na farmakokinetično (PK)/farmakodinamično (PD) interakcijo med klopidogrelom (300 mg začetni odmerek/75 mg dnevni vzdrževalni odmerek) in esomeprazolom (40 mg na dan peroralno), kar zmanjša izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela za povprečno 40 % in zmanjša največje zavrtje agregacije trombocitov (povzročeno z ADP) za povprečno 14 %.

Če je bil klopidogrel, v študiji pri zdravih preiskovancih, dan skupaj s fiksnim odmerkom kombinacije esomeprazola 20 mg + acetilsalicilne kisline (ASA) 81 mg, se je, v primerjavi s klopidogrelom samim, izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za skoraj 40 %. Kljub temu je bila pri teh

preiskovancih raven največjega zavrtja agregacije trombocitov (povzročenega z ADP) enaka tako pri klopidogrelu samem kot tudi pri klopidogrelu + kombinaciji zdravil (esomeprazol + acetilsalicilna kislina (ASA)).

Na podlagi opazovanj in kliničnih študij poročajo o nedoslednosti podatkov glede kliničnih posledic PK/PD interakcije esomeprazola z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov. Zaradi previdnosti se je sočasni uporabi klopidogrela treba izogibati.

Neznan mehanizem
Poročali so, da sočasna uporaba esomeprazola zviša koncentracijo takrolimusa v serumu.

Pri nekaterih bolnikih so poročali o povečanju ravni metotreksata, kadar se daje sočasno z zaviralci protonske črpalke. Pri dajanju velikih odmerkov metotreksata je treba razmisliti o začasnem prenehanju uporabe esomeprazola.

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola
Esomeprazol presnavljata encima CYP2C19 in CYP3A4. Sočasno jemanje esomeprazola in zaviralca CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat na dan), je povzročilo podvojitev izpostavljenosti (AUC) esomeprazolu. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči podvojitev izpostavljenosti esomeprazolu. Vorikonazol, inhibitor CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC_{τ} omeprazola za 280 %. V nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka ni potrebna. O prilagoditvi odmerka je potrebno razmisliti v primeru hude jetrne okvare in v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19, CYP3A4 ali oba (npr. rifampicin in šentjanževka), lahko zmanjšajo koncentracijo esomeprazola v serumu, ker povečajo njegovo presnovo.

4.6 Nosečnost in dojenje

Za zdravilo Nexium ni dovolj kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki o večjem številu nosečnic, ki so bile v epidemioloških študijah izpostavljene racematni zmesi omeprazola, niso pokazali učinkov na razvoj malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Študije na živalih z uporabo racematne mešanice niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Kljub temu morate biti pri predpisovanju esomeprazola nosečim ženskam previdni.

Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. Študij pri doječih materah ni bilo, zato zdravila Nexium ne smete predpisovati v obdobju dojenja.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji

Zdravilo Nexium nima vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji.

4.8 Neželeni učinki

V kliničnih preskušanjih in med uporabo esomeprazola v obdobju trženja so ugotovili (ali sumili na) naslednje neželene učinke zdravila. Nobeden od teh učinkov ni bil odvisen od odmerka. V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti: zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥ 1/100 do < 1/10), občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100), redki (≥ 1/10.000 in < 1/1.000) in zelo redki (< 1/10.000), neznana pogostnost (pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti) .

Bolezni krvi in limfatičnega sistema
Redki: levkopenija, trombocitopenija
Zelo redki: agranulocitoza, pancitopenija

Bolezni imunskega sistema
Redki: preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem, anafilaktična reakcija/šok

Presnovne in prehranske motnje
Občasni: periferni edem
Redki: hiponatriemija
Neznana pogostnost: hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); huda hipomagneziemija lahko korelira s hipokalciemijo; hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija

Psihiatrične motnje
Občasni: nespečnost
Redki: agitacija, zmedenost, depresija
Zelo redki: agresivnost, halucinacije

Bolezni živčevja
Pogosti: glavobol
Občasni: omotica, parestezija, somnolenca
Redki: motnje okusa

Očesne bolezni
Redki: nejasen vid

Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta
Občasni: vrtoglavica

Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora
Redki: bronhospazem

Bolezni prebavil
Pogosti: trebušne bolečine, zaprtje, diareja, napenjanje, navzea/bruhanje
Občasni: suha usta
Redki: stomatitis, gastrointestinalna kandidiaza
Neznana pogostnost: mikroskopski kolitis

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov
Občasni: povečane vrednosti jetrnih encimov
Redki: hepatitis z zlatenico ali brez nje
Zelo redki: jetrna odpoved, encefalopatija pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter

Bolezni kože in podkožja
Občasni: dermatitis, pruritus, izpuščaj, urtikarija
Redki: alopecija, občutljivost za svetlobo
Zelo redki: multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva
Občasni: zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)

Redki: artralgija, mialgija
Zelo redki: mišična slabost

Bolezni sečil
Zelo redki: intersticijski nefritis; pri nekaterih bolnikih so sočasno poročali tudi o ledvični odpovedi

Motnje reprodukcije in dojk
Zelo redki: ginekomastija

Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije
Redki: splošno slabo počutje, povečano znojenje

4.9 Preveliko odmerjanje

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem zdravila so zelo omejene. Pri odmerku 280 mg so opisani gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni odmerek 80 mg esomeprazola ni povzročil nobenih težav. Specifični antidot ni znan. Esomeprazol se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in ga torej z dializo ne moremo hitro odstraniti iz telesa. Kakor velja tudi za vse druge primere prevelikega odmerjanja, mora biti zdravljenje simptomatsko, s splošnimi podpornimi ukrepi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zaviralci protonske črpalke
Oznaka ATC: A02B C05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola in zmanjša izločanje želodčne kisline prek posebnega mehanizma delovanja, saj deluje kot specifičen zaviralec protonske črpalke v parietalnih želodčnih celicah. R-izomer in S-izomer omeprazola imata podobno farmakodinamsko delovanje.

Prijemališče in mehanizem delovanja
Esomeprazol je šibka baza, ki se koncentrira in pretvori v aktivno obliko v močno kislem okolju sekretornih kanalčkov parietalnih želodčnih celic, kjer zavira encim H^+K^+-ATP-azo – protonsko črpalko in zavira tako bazalno kot stimulirano izločanje želodčne kisline.

Vpliv na izločanje želodčnega soka
Učinek esomeprazola po peroralnem odmerku 20 ali 40 mg nastopi v eni uri. Po večkratnih 20 mg odmerkih esomeprazola enkrat na dan v petih dneh se srednja največja vrednost izločene želodčne kisline po stimulaciji s pentagastrinom zmanjša za 90 %, če jo merimo peti dan 6 do 7 ur po odmerjanju zdravila.

Pri simptomatskih bolnikih z GERB je bil po petih dneh peroralnega odmerjanja 20 mg in 40 mg esomeprazola želodčni pH večji od 4 za 13 ur (srednja vrednost), po petih dneh peroralnega odmerjanja 40 mg esomeprazola pa za 17 ur (srednja vrednost) v 24-urnem razponu. Po odmerku 20 mg esomeprazola je bil želodčni pH nad 4 pri 76 % bolnikov najmanj 8 ur, pri 54 % bolnikov najmanj 12 ur in pri 24 % bolnikov najmanj 16 ur. Ustrezni odstotki za 40 mg esomeprazola so bili 97 %, 92 % in 56 %.

Z uporabo AUC kot nadomestnega parametra za plazemsko koncentracijo so prikazali odvisnost zaviranja izločanja želodčne kisline od izpostavljenosti zdravilu.

Terapevtsko delovanje zaviranja izločanja želodčne kisline

Pri odmerku 40 mg esomeprazola se refluksni ezofagitis pozdravi pri približno 78 % bolnikov po štirih tednih zdravljenja in pri 93 % bolnikov po osmih tednih zdravljenja.

En teden zdravljenja z 20 mg esomeprazola dvakrat na dan in ustrezno antibiotično terapijo je uspešno odpravilo okužbo s *H. pylori* pri približno 90 % bolnikov.
Pri duodenalnih ulkusih brez zapletov po enotedenskem zdravljenju za odpravo okužbe s *H. pylori* ni več potrebe po kasnejši monoterapiji z antisekretornimi zdravili za učinkovito celjenje ulkusa in odpravo simptomov.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični raziskavi imenovani Forrest so sodelovali bolniki z endoskopsko potrjeno krvavitvijo iz peptičnega ulkusa (9% bolnikov je sodelovalo v Forrest Ia raziskavi, 43% v Ib, 38% v IIa in 10 % v IIb). Bolnike so naključno razporedili v dve skupini, tako da so prejemali Nexium raztopino za injiciranje/infundiranje (n=375) ali placebo (n=389). Po opravljeni endoskopski hemostazi so bolniki prejemali intravensko infuzijo 80 mg esomeprazola v obdobju 30 min, kateri je sledila neprekinjena infuzija esomeprazola 8 mg/uro ali placebo 72 ur. Po začetnih 72 urah zdravljenja so za zaviranje izločanja želodčne kisline vsi bolniki v odprtem delu raziskave prejemali Nexium 40 mg peroralno 27 dni. V 3 dneh se je krvavitev ponovila pri 5,9 % bolnikov, ki so prejemali Nexium raztopino za injiciranje/infundiranje v primerjavi z 10,3 % bolnikov, ki so prejemali placebo. V 30 dneh po zdravljenju je prišlo do ponovne krvavitve pri 7,7 % bolnikov, ki so prejemali Nexium v primerjavi s 13,6 % bolnikov, ki so prejemali placebo.

Drugi učinki, povezani z zaviranjem izločanja želodčne kisline
Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zviša serumska koncentracija gastrina v odgovor na zmanjšano izločanje želodčne kisline. Zaradi zmanjšane kislosti v želodcu pride do povišanih vrednosti CgA. Zvišana koncentracija CgA lahko ovira preiskave za nevroendokrine tumorje. Literaturna poročila kažejo, da je zdravljenje z zaviralci protonske črpalke potrebno prekiniti vsaj 5 dni pred meritvami CgA. Če se koncentraciji CgA in gastrina po 5 dneh ne normalizirata, je meritve potrebno ponoviti 14 dni po prenehanju zdravljenja z esomeprazolom.

Tako pri otrocih, kot tudi pri odraslih so pri dolgotrajnem zdravljenju z esomeprazolom opažali povečano število celic ECL (celic podobnih enterokromafinim celicam), ki bi lahko bilo povezano z zvišano serumsko koncentracijo gastrina. Ti podatki nimajo nobenega kliničnega pomena.

Poročali so, da se pri dolgotrajnem zdravljenju z antisekretornimi zdravili želodčne žlezne ciste pojavljajo z nekoliko večjo pogostnostjo. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline. So benigne in kaže, da so tudi reverzibilne.

Zmanjšanje vsebnosti želodčne kisline zaradi različnih razlogov, vključno z uporabo zaviralcev protonske črpalke, poveča število želodčnih bakterij, ki so normalno prisotne v gastrointestinalnem traktu. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih infekcij, npr. s *Salmonello* in *Campylobacter,* pri bolnikih v bolnišnični oskrbi pa tudi s *Clostridium difficile*.

V dveh študijah z ranitidinom kot aktivno primerjavo je zdravilo Nexium imelo boljši učinek na zdravljenje želodčnega ulkusa pri bolnikih, ki uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila, vključno s tistimi, ki so selektivna za COX-2.

V dveh študijah s placebom kot primerjavo je zdravilo Nexium imelo boljši učinek na preprečevanje želodčnega in duodenalnega ulkusa pri bolnikih, ki uporabljajo nesteroidna protivnetna zdravila (starost > 60 let in/ali ulkus v anamnezi), vključno s tistimi, ki so selektivna za COX-2.

Pediatrična populacija
V študiji pri pediatričnih bolnikih z GERB (<1 do 17 let), ki so bili na dolgotrajnem zdravljenju z zaviralci protonske črpalke, se je pri 61 % bolnikov pojavila klinično nepomembna hiperplazija ECL celic, pri čemer ni prišlo do razvoja atrofičnega gastritisa ali karcinoidnih tumorjev.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev
Esomeprazol ni stabilen v kislem okolju in se jemlje peroralno v obliki gastrorezistentnih zrnc. Stopnja njegove pretvorbe v R-izomer *in vivo* je zanemarljiva. Absorpcija esomeprazola je hitra, največjo plazemsko koncentracijo doseže približno 1 do 2 uri po zaužitju odmerka. Njegova absolutna biološka razpoložljivost po enem 40 mg odmerku je 64 % in se poveča na 89 % po večkratnih odmerkih enkrat na dan, ustrezni vrednosti za 20 mg esomeprazola pa sta 50 % in 68 %. Navidezni volumen porazdelitve v ravnotežnem stanju pri zdravih preiskovancih je približno 0,22 l/kg telesne mase. Esomeprazol se v 97 % veže na plazemske beljakovine.

Hrana zakasni in zmanjša absorpcijo esomeprazola, vendar to nima bistvenega učinka na njegovo delovanje na kislost želodčne vsebine.

Presnova in izločanje
Esomeprazol se v celoti presnovi prek citokromskega sistema P450 (CYP). Poglavitni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfne oblike CYP2C19, ki je odgovorna za tvorbo hidroksi in demetiliranih presnovkov esomeprazola, preostali del pa je odvisen od druge specifične izooblike, CYP3A4, ki je odgovorna za tvorbo esomeprazol sulfona, poglavitnega presnovka esomeprazola v plazmi.

Spodaj navedeni parametri veljajo predvsem za farmakokinetiko esomeprazola pri posameznikih s funkcionalnim encimom CYP2C19, ki v veliki meri presnavljajo esomeprazol.

Celotni plazemski očistek esomeprazola je približno 17 l/h po enkratnem odmerku in približno 9 l/h po večkratnih odmerkih. Plazemski razpolovni čas izločanja je približno 1,3 h po večkratnih odmerkih enkrat na dan. Farmakokinetiko esomeprazola so preučevali pri odmerkih do 40 mg dvakrat na dan. Površina pod krivuljo plazemske koncentracije po času (AUC) se poveča pri večkratnih odmerkih esomeprazola. To povečanje je odvisno od odmerka in je večje kot z odmerkom sorazmerno povečanje AUC po večkratnih odmerkih. Opisana odvisnost AUC od časa in odmerka je posledica zmanjšanja tako učinka prvega prehoda skozi jetra kot sistemskega očistka esomeprazola, ki ga verjetno povzroči zaviranje encima CYP2C19 z esomeprazolom in/ali njegovim sulfonskim presnovkom. Esomeprazol se med posameznimi odmerki v celoti izloči iz plazme in pri odmerjanju enkrat na dan ne kaže težnje po kopičenju v telesu.

Poglavitni presnovki esomeprazola nimajo nobenega vpliva na izločanje želodčne kisline. Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči s sečem v obliki presnovkov, preostali del pa se izloči z blatom. V seču najdemo manj kot 1 % osnovne učinkovine.

Posebne skupine bolnikov
Približno 2,9 ± 1,5 % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19; imenujemo jih slabi metabolizatorji. Pri teh posameznikih presnovo esomeprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Po večkratnih odmerkih 40 mg esomeprazola enkrat na dan je bila srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času približno 100 % večja pri preiskovancih, ki zdravilo slabo presnavljajo, kot pri tistih, ki imajo funkcionalen encim CYP2C19 in esomeprazol torej presnovijo v veliki meri. Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so se zvišale za približno 60 %. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Presnova esomeprazola ni bistveno spremenjena pri starostnikih (71 - 80 let).

Po enkratnem 40 mg odmerku esomeprazola je srednja vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času za približno 30 % večja pri ženskah kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan ni vidnih razlik med spoloma. Ti izsledki ne vplivajo na odmerjanje esomeprazola.

Bolniki z oslabljenim delovanjem organov
Presnova esomeprazola je lahko zmanjšana pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja jeter. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter, kar povzroči podvojitev površine pod krivuljo plazemske koncentracije esomeprazola po času. Zato pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter ne smete preseči največjega odmerka 20 mg esomeprazola. Pri odmerjanju enkrat na dan esomeprazol in njegovi poglavitni presnovki ne kažejo težnje po kopičenju v telesu.

Pri bolnikih z oslabljenim delovanjem ledvic ni bilo raziskav. Ker se presnovki esomeprazola izločajo prek ledvic, osnovna učinkovina pa ne, ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola spremenjena pri bolnikih z ledvično okvaro.

Pediatrična uporaba
Mladostniki stari od 12 do 18 let:
Po večkratnih odmerkih 20 mg in 40 mg esomeprazola je bila skupna izpostavljenost (AUC) in čas potreben za doseg maksimalne plazemske koncentracije (t_{max}) obeh odmerkov esomeprazola pri mladostnikih starih od 12 do18 let podobna kot pri odraslih.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinične premostitvene študije narejene na osnovi običajnih študij toksičnosti, genotoksičnosti in vpliva na sposobnost razmnoževanja pri ponavljajočih se odmerkih zdravila ne kažejo posebnega tveganja za človeka. Raziskave kancerogenosti pri podganah z uporabo racematne mešanice so pokazale hiperplazijo želodčnih celic ECL in karcinoide. Ti učinki zdravila na želodec pri podganah so posledica neprekinjene in izrazite hipergastrinemije, ki nastopi kot posledica zmanjšane proizvodnje želodčne kisline in jih opažamo po dolgotrajnem dajanju zaviralcev izločanja želodčne kisline podganam.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

glicerilmonostearat 40-55
hidroksipropilceluloza (E463)
hipromeloza (E464)
železov oksid (rdeče-rjavi) (E172)
magnezijev stearat (E572)
metakrilna kislina in etilakrilat, kopolimer (I:I), 30% disperzija
mikrokristalna celuloza
sintetični parafin
makrogol 6000
polisorbat 80 (E433)
krospovidon
natrijev stearilfumarat
sladkorne kroglice (saharoza in koruzni škrob)
smukec (E553b)

titanov dioksid (E171)
trietilcitrat (E1505)
samo v 20 mg tabletah: železov oksid rumeni (E172)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini (pretisnih omotih) za zagotovitev zaščite pred vlago. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s pretisnimi omoti iz aluminija.
Za jakost 20 mg sta na voljo naslednji pakiranji: 14 tablet (2 pretisna omota po 7 tablet) in 28 tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet).
Za jakost 40 mg sta na voljo naslednji pakiranji: 14 tablet (2 pretisna omota po 7 tablet) in 28 tablet (4 pretisni omoti po 7 tablet).

6.6 Navodila za pripravo in ravnanje z zdravilom

Uporaba s pomočjo gastrične sonde

1. Tableto dajte v primerno brizgo, nato pa dodajte približno 25 ml vode in približno 5 ml zraka. V nekatere sonde je treba dodati 50 ml vode za preprečitev zamašitve cevi.
2. Brizgo je treba takoj začeti pretresati; tableta dispergira po približno 2 minutah pretresanja.
3. Primite brizgo in jo obrnite ter preverite, da se ni zamašila.
4. Brizgo pritrdite na cev; pri tem pa brizgo držite v istem položaju (z nastavkom, usmerjenim navzgor).
5. Pretresite brizgo in jo namestite tako, da je nastavek usmerjen navzdol. V cev takoj vbrizgajte 5 do 10 ml. Po koncu injiciranja brizgo obrnite in pretresite (brizgo je treba držati tako, da je nastavek usmerjen navzgor; tako se prepreči njena zamašitev).
6. Brizgo obrnite tako, da bo nastavek spodaj in v cev takoj vbrizgajte naslednjih 5 do 10 ml. Postopek ponavljajte, dokler se brizga ne izprazni.
7. Brizgo napolnite s 25 ml vode in 5 ml zraka in po potrebi ponovite postopek, opisan v 5. točki, ter tako odstranite usedlino, ki je ostala v brizgi. Za čiščenje nekaterih sond je potrebnih 50 ml vode.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET

AstraZeneca UK Limited
2 Kingdom Street
London,W2 6BD
Velika Britanija

8. ŠTEVILKE DOVOLJENJA ZA PROMET

Nexium 20 mg (pakiranje po 14 tablet): 5363-I-1412/12
Nexium 20 mg (pakiranje po 28 tablet): 5363-I-1413/12
Nexium 40 mg (pakiranje po 14 tablet): 5363-I-1414/12
Nexium 40 mg (pakiranje po 28 tablet): 5363-I-1415/12

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET

Datum prve odobritve: 03.09.2002
Datum zadnjega podaljšanja: 05.11.2007

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

13.02.2014