

## **SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA**

### **1. IME LEKA**

Nexium<sup>®</sup>, 20 mg, gastrozistentna tableta

Nexium<sup>®</sup>, 40 mg, gastrozistentna tableta

INN: esomeprazol

### **2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV**

Nexium, 20 mg: jedna gastrozistentna tableta sadrži 22,3 mg esomeprazol-magnezijum, trihidrata, što odgovara 20 mg esomeprazola.

Nexium, 40 mg: jedna gastrozistentna tableta sadrži 44,5 mg esomeprazol-magnezijum, trihidrata što odgovara 40 mg esomeprazola.

Pomoćne supstance sa potvrđenim dejstvom:

Jedna gastrozistentna tableta leka Nexium, 20 mg sadrži 28 mg saharoze.

Jedna gastrozistentna tableta leka Nexium, 40 mg sadrži 30 mg saharoze.

Za listu svih pomoćnih supstanci videti odeljak 6.1.

### **3. FARMACEUTSKI OBLIK**

Gastrozistentna tableta

Lek Nexium, 20 mg: svetlo ružičaste, duguljaste, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom 20 mg na jednoj strani i A/EH sa druge strane.

Lek Nexium, 40 mg: ružičaste, duguljaste, bikonveksne film tablete sa utisnutom oznakom 40 mg na jednoj strani i A/EI sa druge strane.

### **4. KLINIČKI PODACI**

#### **4.1. Terapijske indikacije**

Lek Nexium je indikovano kod odraslih za:

#### **Lečenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB):**

- lečenje erozivnog refluksnog ezofagitisa.
- dugotrajna terapija pacijenata sa zalečenim ezofagitisom, za prevenciju relapsa.
- simptomatska terapija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

#### **Kombinovanu terapiju sa odgovarajućim antibakterijskim terapijskim režimima za eradikaciju bakterije *Helicobacter pylori* i**

- lečenje ulkusa duodenuma povezanog sa bakterijom *Helicobacter pylori*.
- prevenciju relapsa peptičkih ulkusa kod pacijenata sa ulkusima povezanim sa bakterijom *Helicobacter pylori*.

#### **Pacijente kojima je neophodna dugotrajna terapija lekovima iz grupe NSAID:**

- lečenje ulkusa želuca povezanog sa terapijom lekovima iz grupe NSAID.
- prevencija ulkusa želuca i duodenuma koji su povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAID, kod pacijenata sa rizikom.

**Produžena terapija nakon i.v. indukovane prevencije ponovnog krvarenja peptičkog ulkusa.**

**Terapija Zolinger-Elisonovog sindroma.**

Lek Nexium je indikovano kod adolescenata od 12 godina i starijih za:

**Lečenje gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB):**

- lečenje erozivnog refluksnog ezofagitisa.
- dugotrajna terapija pacijenata sa zalečenim ezofagitisom, za prevenciju relapsa.
- simptomatska terapija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB).

**Kombinovanu terapiju sa antibioticima u terapiji čira na dvanaestopalačnom crevu, koji je uzrokovan bakterijom *Helicobacter pylori*.**

#### **4.2. Doziranje i način primene**

Doziranje

**Odrasli:**

**Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB):**

- Lečenje erozivnog refluksnog ezofagitisa  
40 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje.  
Dodatna terapija od 4 nedelje preporučuje se pacijentima kod kojih ezofagitis nije zalečen ili kod onih koji i dalje imaju simptome.
- Dugotrajna terapija pacijenata sa zalečenim ezofagitisom, za prevenciju relapsa  
20 mg jednom dnevno.
- Simptomatska terapija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)  
20 mg jednom dnevno kod pacijenata bez ezofagitisa. Ako se ne uspostavi kontrola simptoma nakon 4 nedelje, pacijente treba dalje ispitivati. Kada simptomi nestanu, kasnija kontrola simptoma se može postići korišćenjem 20 mg jednom dnevno. Ako je neophodno, može se uvesti lečenje po potrebi dozom od 20 mg jednom dnevno. Kod pacijenata sa rizikom od razvoja ulkusa želuca i duodenuma, koji uzimaju lekove NSAIL grupe, ne preporučuje se kontrola simptoma primenomesomeprazola po potrebi.

**Kombinovana terapija sa odgovarajućim antibakterijskim terapijskim režimima za eradikaciju bakterije *Helicobacter pylori*:**

- lečenje ulkusa duodenuma povezanog sa bakterijom *Helicobacter pylori*
- prevencija relapsa peptičkih ulkusa kod pacijenata sa ulkusima povezanim sa bakterijom *Helicobacter pylori*  
20 mg leka Nexium sa 1 g amoksicilina i 500 mg klaritromicina, sve zajedno dva puta dnevno tokom 7 dana.

**Pacijenti kojima je neophodna dugotrajna terapija lekovima iz grupe NSAIL**

- lečenje ulkusa želuca povezanog sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL  
Uobičajena doza je 20 mg jednom dnevno. Trajanje terapije je 4-8 nedelja.
- Prevencija ulkusa želuca i duodenuma koji su povezani sa terapijom lekovima iz grupe NSAIL, kod pacijenata sa rizikom  
20 mg jednom dnevno.

*Produžena terapija nakon i.v. indukovane prevencije ponovnog krvarenja peptičkog ulkusa*

40 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje nakon i.v. indukovane prevencije ponovnog krvarenja peptičkih ulkusa.

### **Terapija Zolinger-Elisonovog sindroma**

Preporučena početna doza je 40 mg leka Nexium dva puta na dan. Doziranje treba prilagoditi na individualnom nivou, a terapiju treba nastaviti onoliko dugo koliko je klinički indikovano. Na osnovu dostupnih kliničkih podataka, većina pacijenata bolest se može kontrolisati primenom doza između 80 i 160 mg esomeprazola dnevno. Ako su doze veće od 80 mg dnevno, treba ih podeliti i primenjivati dva puta na dan.

#### Posebne populacije

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega*

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Zbog ograničenog iskustva sa pacijentima sa teškom bubrežnom insuficijencijom, ovakve pacijente treba lečiti sa oprezom (vidi tačku 5.2).

##### *Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre*

Nije neophodno prilagođavanje doze kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ne sme se preći maksimalna dnevna doza od 20 mg leka Nexium (videti odeljak 5.2).

##### *Starije osobe*

Nije neophodno prilagođavanje doze kod starijih osoba.

##### *Pedijatrijska populacija*

#### Deca i adolescenti od 12 godina i stariji

##### *Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB):*

- terapija erozivnog refluksnog ezofagitisa  
40 mg jednom dnevno tokom 4 nedelje.  
Dodatne 4 nedelje terapije se preporučuju kod pacijenata kod kojih ezofagitis nije izlečen ili kod kojih simptomi i dalje postoje.
- dugotrajna terapija pacijenata sa zalečenim ezofagitisom, za prevenciju relapsa  
20 mg jednom dnevno.
- simptomatska terapija gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB)  
20 mg jednom dnevno kod pacijenata bez ezofagitisa. Ukoliko se za 4 nedelje ne postigne kontrola simptoma, pacijenta je potrebno poslati na dalja ispitivanja. Kada simptomi nestanu, njihova dalja kontrola se može postići primenom 20 mg jednom dnevno.

##### *Terapija čira na dvanaestopalačnom crevu, koji je uzrokovan Helicobacter pylori*

Prilikom izbora odgovarajuće kombinovane terapije, treba uzeti u obzir nacionalne, regionalne i lokalne smernice u vezi bakterijske rezistencije, dužinu trajanja terapije (najčešće 7 dana, ali ponekad i do 14 dana), uz odgovarajuću upotrebu antibiotika. Terapija se daje pod nadzorom lekara specijaliste.

Preporučeno doziranje je:

| Telesna masa | Doziranje                                                                                                                                                                       |
|--------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30 - 40 kg   | Kombinovana terapija sa dva antibiotika:<br>Nexium 20 mg, amoksicilin 750 mg i klaritromicin 7,5 mg/kg telesne mase se primenjuju zajedno, dva puta dnevno tokom jedne nedelje. |
| > 40 kg      | Kombinovana terapija sa dva antibiotika: Nexium 20 mg, amoksicilin 1 g i klaritromicin 500 mg se primenjuju zajedno, dva puta dnevno tokom jedne nedelje.                       |

#### **Deca mlađa od 12 godina**

Lek Nexium u ovom farmaceutskom obliku nije pogodan za primenu kod dece mlađe od 12 godina.

## Način primene

Tablete treba progutati cele, sa tečnošću. Tablete se ne smeju žvakati, niti mrviti.

Za pacijente koji imaju problema sa gutanjem, tablete treba dispergovati u pola čaše negazirane vode. Ne sme se koristiti niti jedna druga tečnost jer može doći do rastvaranja gastrozistentne obloge. Mešati sve dok se tablete ne dezintegrišu, a zatim popiti tečnost sa peletama odmah ili u roku od 30 minuta.

Zatim isprati čašu sa još malo vode i popiti. Pelete se ne smeju žvakati, niti mrviti. Za pacijente koji ne mogu da gutaju, tablete se mogu dispergovati u negaziranoj vodi i primeniti kroz gastičnu sondu. Važno je pažljivo proveriti adekvatnost odabranog šprica i sonde. Uputstvo za pripremu i primenu videti u odeljku 6.6.

## **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1.

Esomeprazol se ne sme primenjivati istovremeno sa nefinavirom (videti odeljak 4.5).

## **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Ako postoje bilo koji alarmirajući simptom (npr. značajan nenameran gubitak telesne mase, povraćanje koje se ponavlja, disfagija, hematemeza ili melena) i kada je prisutan čir na želucu ili se na njega sumnja, treba isključiti malignitet, zato što terapija lekom Nexium može da ublaži simptome i odloži dijagnozu.

### Dugotrajna upotreba

Pacijente na dugotrajnoj terapiji (naročito one koji se leče više od godinu dana) treba redovno pratiti.

### Terapija prema potrebi

Pacijentima koji lek uzimaju po potrebi treba objasniti da se obrate svom lekaru ako dođe do promene simptoma.

### Eradikacija *Helicobacter pylori*

Kada se esomeprazol propisuje za eradikaciju bakterije *Helicobacter pylori* treba imati u vidu moguće interakcije sa svakim lekom iz trostruke terapije. Klaritromicin je snažan inhibitor CYP3A4 i zato treba imati u vidu kontraindikacije i interakcije za klaritromicin kada se trostruka terapija primenjuje kod pacijenata koji istovremeno uzimaju druge lekove koji se metabolišu putem CYP3A4, kao što je cisaprid.

### Gastrointestinalne infekcije

Lečenje inhibitorima protonske pumpe može da dovede do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* (videti odeljak 5.1).

### Resorpcija vitamina B12

Esomeprazol, kao i svi lekovi koji smanjuju lučenje želudačne kiseline, može smanjiti resorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) usled hipohlorhidrije ili ahlorhidrije. To treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim depozitima ili faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B12, pri dugotrajnoj terapiji.

### Hipomagnezemija

Prijavljeni su slučajevi teške hipomagnezemije kod pacijenata lečenih inhibitorima protonske pumpe (IPP), kao što je esomeprazol, u trajanju od najmanje tri meseca, a u većini slučajeva do godinu dana. Mogu se javiti ozbiljni znaci hipomagnezemije kao što su iscrpljenost, tetanija, delirijum, konvulzije, vrtoglavice i ventrikularna aritmija, koji u početku mogu biti prikriveni i lako ih je prevideti. Kod većine pacijenata hipomagnezemija se popravljala nakon suplementacije magnezijumom i prekida terapije inhibitorima protonske pumpe. Za pacijente kod kojih se očekuje produžena terapija ili koji uzimaju IPP sa digoksinom ili drugim lekovima koji mogu dovesti do hipomagnezemije (npr. diuretici), zdravstveni radnici bi trebalo da

razmotre kontrolu koncentracije magnezijuma pre započinjanja terapije sa IPP i periodično za vreme terapije.

#### Rizik od preloma

Inhibitori protonске pumpe, posebno ako se koriste u velikim dozama i tokom dužeg perioda (>1 godine), mogu u manjoj meri povećati rizik od fraktura kuka, ručnog zgloba i kičme, posebno kod starijih pacijenata ili ako postoje drugi faktori rizika. U opservacionom studijama uočeno je da inhibitori protonске pumpe mogu povećati ukupni rizik od fraktura za 10-40%. Delimično, ovo povećanje rizika može biti posledica drugih faktora rizika. Pacijente sa rizikom od osteoporoze treba lečiti u skladu sa važećim smernicama uz adekvatnu suplementaciju vitamina D i kalcijuma.

#### Subakutni kožni lupus eritematosus (SKLE)

Primena inhibitora protonске pumpe je udružena sa veoma retkim slučajevima SKLE. Ukoliko se lezije pojave, naročito na delovima kože izloženim suncu, i ukoliko su praćene artralgijom, pacijentu je neophodna hitna medicinska pomoć i zdravstveni radnici treba da razmotre prekidanje terapije lekom Nexium. SKLE posle prethodne primene inhibitora protonске pumpe, može povećati rizik od SKLE sa drugim inhibitorima protonске pumpe.

#### Kombinovanje sa drugim lekovima

Istovremena primena esomeprazola sa atazanavirom se ne preporučuje (videti odeljak 4.5). Ukoliko istovremena primena leka atazanavir sa inhibitorima protonске pumpe ne može da se izbegne, preporučuje se strogo kliničko praćenje u kombinaciji sa povećanjem doze atazanavira do 400 mg sa 100 mg ritonavira, doza esomeprazola od 20 mg se ne sme prekoračiti.

Esomeprazol je inhibitor izoenzima CYP2C19. Kada se započinje ili završava terapija esomeprazolom, treba uzeti u obzir mogućnost interakcije sa lekovima koji se metabolišu putem CYP2C19. Primećeno je da postoji interakcija između klopidozola i esomeprazola (videti odeljak 4.5). Klinički značaj ove interakcije nije izvestan. Za svaki slučaj, treba izbegavati istovremenu primenu esomeprazola i klopidozola.

Kada se esomeprazol propisuje za primenu prema potrebi, treba imati u vidu posledice interakcija sa drugim lekovima, zbog fluktuirajuće koncentracije esomeprazola u plazmi. Videti odeljak 4.5.

#### Ozbiljne neželjene reakcije na koži (*engl.* SCAR)

Ozbiljne neželjene reakcije na koži (*engl.* SCAR) kao što je multiformni eritem (*engl.* EM), Stivens-Džonsonov sindrom (*engl.* SJS), toksična epidermalna nekroliza (*engl.* TEN) i reakcija na lekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (*engl.* DRESS), koji mogu biti opasni po život, veoma retko su prijavljeni u vezi sa tretman esomeprazolom.

Pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima teške kožne reakcije *engl.* EM/SJS/TEN/DRESS i treba da potraže medicinski savet od svog lekara odmah kada primete bilo kakve indikativne znake ili simptome.

Lek esomeprazol treba odmah prekinuti nakon pojave znakova i simptoma teških kožnih reakcija i po potrebi treba obezbediti dodatnu medicinsku negu/detaljno praćenje.

Kod pacijenata sa EM/SJS/TEN/DRESS ne treba ponovo razmatrati primenu ovog leka.

#### Uticaj na vrednosti laboratorijskih analiza

Povećane vrednosti humanog hromogranina A (CgA) mogu da utiče na rezultate analiza na neuroendokrine tumore. Da bi se ovaj uticaj izbegao, terapiju esomeprazolom treba privremeno prekinuti najmanje 5 dana pre CgA analize (videti odeljak 5.1). Ukoliko se vrednosti CgA i vrednosti gastrina ne vrate na referentne vrednosti posle inicijalnog merenja, merenja treba ponoviti 14 dana nakon prekida terapije sa inhibitorom protonске pumpe.

Lek Nexium sadrži saharozu

Pacijenti sa retkim naslednim oboljenjem intolerancije na fruktozu, glukozno-galaktoznom malapsorpcijom ili nedostatkom saharaza-izomaltaze, ne smeju koristiti ovaj lek.

Lek Nexium sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23mg) po tableti, tj. suštinski je “bez natrijuma”.

#### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

Dejstva esomeprazola na farmakokinetiku drugih lekova

Inhibitori proteaze

Prijavljene su interakcije između omeprazola i inhibitora proteaze. Klinički značaj i mehanizmi prijavljenih interakcija nisu uvek poznati. Povećanje želudačne pH vrednosti za vreme upotrebe omeprazola može promeniti resorpciju inhibitora proteaze. Drugi mogući mehanizmi interakcije su putem inhibicije CYP2C19.

Za atazanavir i nelfinavir, smanjene koncentracije u serumu su zabeležene kada se daju istovremeno sa omeprazolom i istovremena primena se ne preporučuje.

Istovremena primena omeprazola (40 mg jednom dnevno) sa atazanavirom od 300 mg i ritonavirom od 100 mg zdravim dobrovoljcima dovela je do značajnog smanjenja izloženosti atazanaviru (približno 75% smanjenja vrednosti PIK,  $C_{max}$  i  $C_{min}$ ). Povećanje doze atazanavira na 400 mg nije nadomestilo uticaj omeprazola na izloženost atazanaviru.

Istovremena primena omeprazola (20 mg dnevno) sa atazanavirom 400 mg i ritonavirom 100 mg kod zdravih dobrovoljaca, dovela je do smanjenja od oko 30% u izloženosti atazanaviru u poređenju sa izloženošću uočenom kod primene 300 mg atazanavira i 100 mg dnevno ritonavira bez upotrebe 20 mg dnevno omeprazola. Istovremena primena omeprazola (40 mg dnevno) dovela je do smanjenja srednje vrednosti PIK-a,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  nelfinavira za 36–39 % i farmakološki aktivnog metabolita M8 za 75–92%. Zbog sličnih farmakodinamskih efekata i farmakokinetičkih osobina omeprazola i esomeprazola, istovremena primena esomeprazola i atazanavira se ne preporučuje (videti odeljak 4.4) i istovremena primena esomeprazola i nelfinavira je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kada je sakvinavir (zajedno sa ritonavirom) primenjivan istovremeno sa omeprazolom (40 mg dnevno), primećeno je povećanje njihove koncentracije u serumu (80-100%). Terapija omeprazolom 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost lekovima darunavir (primenjen zajedno sa ritonavirom) i amprenavir (primenjen zajedno sa ritonavirom). Terapija esomeprazolom 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost leku amprenavir (sa ili bez istovremene primene ritonavira). Terapija omeprazolom 40 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost leku lopinavir (primenjen zajedno sa ritonavirom).

Metotreksat

Kod nekih pacijenata je došlo do povećanja koncentracije metotreksata, kada je primenjivan istovremeno sa inhibitorima protonske pumpe. Prilikom primene visokih doza metotreksata treba razmotriti privremeni prekid terapije esomeprazolom.

Takrolimus

Prijavljivani su slučajevi povećanja koncentracije takrolimusa u serumu, prilikom istovremene primene sa esomeprazolom. Treba sprovesti intenzivno praćenje koncentracije takrolimusa kao i renalne funkcije (kreatinin klirens) i korigovati dozu takrolimusa ukoliko je potrebno.

Lekovi čija resorpcija zavisi od pH

Supresija lučenja želudačne kiseline tokom terapije esomeprazolom i drugim inhibitorima protonske pumpe može da poveća ili smanji resorpciju lekova čija resorpcija zavisi od pH vrednosti u želucu. Kao i u slučaju drugih lekova koji smanjuju kiselost želuca, resorpcija ketokonazola, itrakonazola i erlotiniba može da bude smanjena, a resorpcija digoksina povećana tokom terapije esomeprazolom. Istovremena terapija

omeprazolom (20 mg dnevno) i digoksinom kod zdravih dobrovoljaca je dovela do povećanja bioraspodivnosti digoksina za 10% (čak i do 30% kod 2 od 10 učesnika). Retko je zabeležena toksičnost digoksina. Ipak, treba biti obazriv prilikom primene visokih doza esomeprazola kod starijih pacijenata. U tom slučaju treba pratiti koncentracije digoksina u krvi.

#### Lekovi koji se metabolišu pomoću CYP2C19

Esomeprazol inhibira CYP2C19, glavni enzim koji metaboliše esomeprazol. Zbog toga, kada se esomeprazol kombinuje sa drugim lekovima koji se metabolišu pomoću CYP2C19, kao što su diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin itd., koncentracije u plazmi ovih lekova mogu biti povećane i može biti neophodno smanjenje doze. Ovo treba imati u vidu naročito kada se esomeprazol propisuje za primenu po potrebi.

#### Diazepam

Istovremena primena esomeprazola od 30 mg dovela je do smanjenja klirensa supstrata CYP2C19, diazepama od 45%.

#### Fenitoin

Istovremena primena esomeprazola od 40 mg dovela je do 13%-tnog povećanja koncentracije fenitoina u plazmi na kraju doznog intervala, kod epileptičnih pacijenata. Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi kada se uvodi ili povlači terapija esomeprazolom.

#### Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednom dnevno) povećao je vrednosti  $C_{max}$  i  $PIT_{\tau}$  za vorikonazol (CYP2C19 supstrat), za 15% i 41%, tim redosledom.

#### Cilostazol

Omeprazol i esomeprazol deluju kao inhibitori CYP2C19. Omeprazol, primenjen u dozi od 40 mg kod zdravih dobrovoljaca u ukrštenom ispitivanju, povećao je  $C_{max}$  i PIK cilostazola za 18% i 26%, a jednog od njegovih aktivnih metabolita za 29% i 69%.

#### Cisaprid

Kod zdravih dobrovoljaca istovremena upotreba 40 mg esomeprazola dovela je do 32%-tnog povećanja površine ispod krive koncentracije u plazmi u funkciji vremena (PIK) i do 31%-tnog povećanja poluvremena eliminacije ( $t_{1/2}$ ), ali ne i do značajnijih povećanja maksimalne koncentracije cisaprida u plazmi. Neznatno produženi QTc interval je zabeležen nakon upotrebe samog cisaprida, nije dodatno produžen kada je cisaprid davan u kombinaciji sa esomeprazolom (videti i odeljak 4.4).

#### Varfarin

Istovremena primena esomeprazola od 40 mg kod pacijenata lečenih varfarinom u kliničkim istraživanjima pokazala je da su vremena koagulacije bila u prihvatljivom opsegu. Međutim, nakon pojave leka na tržištu zabeleženo je nekoliko slučajeva povećanog INR odnosa od kliničkog značaja, tokom istovremene terapije. Preporučuje se praćenje prilikom uvođenja i povlačenja istovremene terapije esomeprazola i varfarina ili drugih derivata kumarina.

#### Klopidogrel

Rezultati studije na zdravim ispitanicima su pokazali postojanje farmakokinetičke (FK) / farmakodinamske (FD) interakcije između klopidogrela (300 mg u početnoj dozi, nakon čega sledi doza održavanja od 75 mg) i esomeprazola (u dnevnoj dozi od 40 mg, oralno), koje su za posledicu imale smanjenu izloženost aktivnom metabolitu klopidogrela za oko 40% i smanjenje maksimalne inhibicije ADP-om indukovane agregacije trombocita za 14% u proseku.

Kada je u studiji na zdravim ispitanicima klopidogrel primenjen zajedno sa fiksnom kombinacijom esomeprazola u dozi od 20 mg i aspirina u dozi od 81 mg, u poređenju sa klopidogrelom kao monoterapijom, zapaženo je smanjenje formiranja aktivnog metabolita klopidogrela za oko 40%. Međutim, maksimalni stepen inhibicije ADP-om indukovane agregacije trombocita kod ovih ispitanika je bio isti u grupi koja je dobijala klopidogrel u monoterapiji i klopidogrel u kombinaciji sa esomeprazol + acetil salicilnom kiselinom

(aspirin).

Nekonzistentni podaci o kliničkim implikacijama ove FK/FD interakcije esomeprazola u smislu velikih kardiovaskularnih događaja prijavljivani su i u opservacionim i u kliničkim ispitivanjima. Kao mera predostrožnosti, ne preporučuje se istovremena primena klopidogetela.

#### Ispitani lekovi bez klinički dokazanih interakcija

##### Amoksisilin i hinidin

Pokazano je da esomeprazol nema klinički relevantnih dejstava na farmakokinetiku amoksisilina, ili hinidina.

##### Naproksen ili rofekoksib

Ispitivanja u kojima je proučavano istovremeno davanje esomeprazola i bilo naproksena ili rofekoksiba nije identifikovalo nikakve klinički relevantne farmakokinetičke interakcije tokom kratkotrajnih studija.

#### Uticao drugih lekova na farmakokinetiku esomeprazola

##### Lekovi koji inhibiraju izoenzime CYP2C19 i/ili CYP3A4

Esomeprazol metabolizuju CYP2C19 i CYP3A4. Istovremena primena esomeprazola i inhibitora CYP3A4, klaritromicina (500 mg, dva puta na dan), dovela je do udvostručavanja izlaganja (PIK) esomeprazolu. Istovremena primena esomeprazola i kombinovanog inhibitora CYP2C19 i CYP 3A4 može da dovede do povećanja izlaganja esomeprazolu, većeg od dvostrukog. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4 vorikonazol povećava PIK<sub>τ</sub> esomeprazola za 280%. Po pravilu, podešavanje doze esomeprazola nije potrebno ni u jednoj od ovih situacija. Međutim, o podešavanju doze treba razmisliti kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ako je indikovana dugotrajna terapija.

##### Lekovi koji indukuju izoenzime CYP2C19 i/ili CYP3A4

Primena lekova za koje je poznato da indukuju izoenzime CYP2C19 i CYP3A4 (kao što su rifampicin i kantarion) može da dovede do smanjenja koncentracija esomeprazola u serumu, stimulišući metabolizam esomeprazola.

##### Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija su sprovedena samo na odraslim osobama.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Nema dovoljno dostupnih kliničkih podataka za upotrebu leka Nexium tokom trudnoće. Podaci sa racemskom smesom, omeprazolom, iz epidemioloških studija sa većim brojem korišćenja tokom trudnoće pokazuju da nema malformativnog ni fetotoksičnog dejstva. Studije na životinjama kojima je primenjivan esomeprazol, nisu pokazale direktno ni indirektno dejstvo u pogledu embrionalnog/fetalnog razvoja. Studije na životinjama kojima je primenjivana racemska smesa, nisu ukazale na direktno ni indirektno štetno dejstvo kada je u pitanju trudnoća, porođaj ili postnatalni razvoj. Treba biti oprezan prilikom propisivanja ovog leka trudnicama.

Umereni broj podataka o trudnicama (između 300-1000 ishoda trudnoća), ne ukazuju na malformativno ili fetotoksično dejstvo esomeprazola.

Ispitivanja na životinjama ne ukazuju ni na direktno, ni na indirektno štetno dejstvo koje bi dovelo do reproduktivne toksičnosti (videti odeljak 5.3).

### Dojenje

Nije poznato da li se esomeprazol ekskretuje u majčino mleko.

Nema dovoljno informacija o efektima esomeprazola na novorođenčad/malu decu. Esomeprazol ne treba koristiti za vreme dojenja.



### Plodnost

Ispitivanja na životinjama sa racemskom smešom koja je primenjena oralno, ne ukazuju na uticaj na plodnost.

### **4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama**

Esomeprazol ima mali uticaj na upravljanje vozilima i rukovanje mašinama. Zabeležene su neželjene reakcije na lek kao što je vrtoglavica (povremeno) i zamagljen vid (retko), (videti odeljak 4.8). Ukoliko pacijenti imaju ove neželjene reakcije ne treba da voze i rukuju mašinama.

### **4.8. Neželjena dejstva**

#### Sažetak bezbednosnog profila

Glavobolja, bol u abdomenu, dijareja i mučnina su među neželjenim reakcijama na lek koje su najčešće zabeležene u kliničkim ispitivanjima (i takođe u postmarkeniškoj fazi upotrebe). Dodatno, bezbednosni profil je sličan za različite farmaceutske oblike, indikacije, starosne grupe i populacije pacijenata. Nema prepoznatih dozno-zavisnih neželjenih reakcija na lek.

#### Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Neželjena dejstva koja mogu da se jave tokom terapije esomeprazolom razvrstana su po učestalosti u sledeće grupe:

- veoma često ( $\geq 1/10$ ),
- često ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- povremeno ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ),
- retko ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ),
- veoma retko ( $< 1/10.000$ ),
- nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu raspoloživih podataka).

Unutar svake grupe učestalosti neželjena dejstva su prikazana po opadajućem stepenu ozbiljnosti.

Učestalost neželjenih dejstava na pojedine sisteme organa:

| Klasa sistema organa              | Često | Povremeno      | Retko                                                                                    | Veoma retko                   | Nepoznata učestalost                                                                                                                |
|-----------------------------------|-------|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Poremećaji krvi i limfnog sistema |       |                | leukopenija, trombocitopenija                                                            | agranulocitoza, pancitopenija |                                                                                                                                     |
| Poremećaji imunskog sistema       |       |                | reakcije preosetljivosti npr. visoka temperatura, angioedem i anafilaktične reakcije/šok |                               |                                                                                                                                     |
| Poremećaji metabolizma i ishrane  |       | periferni edem | hiponatremija                                                                            |                               | Hipomagnez emija (videti odeljak 4.4); teška hipomagnez emija udružena sa hipokalcemijom. hipomagnez emija udružena sa hipolakalemi |

|                                                      |                                                                       |                                                             |                                            |                                                                                                                                                         |                                                         |
|------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------|
|                                                      |                                                                       |                                                             |                                            |                                                                                                                                                         | jom                                                     |
| Psihijatrijski poremećaji                            |                                                                       | nesanica                                                    | uznemirenost, zbunjenost, depresija        | agresivnost, halucinacije                                                                                                                               |                                                         |
| Poremećaji nervnog sistema                           | glavobolja                                                            | nesvestica, parestezija, pospanost                          | poremećaj čula ukusa                       |                                                                                                                                                         |                                                         |
| Poremećaji oka                                       |                                                                       |                                                             | zamućen vid                                |                                                                                                                                                         |                                                         |
| Poremećaji uha i labirinta                           |                                                                       | vrtočlavica                                                 |                                            |                                                                                                                                                         |                                                         |
| Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji  |                                                                       |                                                             | bronhospazam                               |                                                                                                                                                         |                                                         |
| Gastrointestinalni poremećaji                        | bol u abdomenu, konstipacija, dijareja, nadimanje, mučnina/povraćanje | suva usta                                                   | stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza |                                                                                                                                                         | mikroskopski i kolitis                                  |
| Hepatobilijarni poremećaji                           |                                                                       | povećani enzimi jetre                                       | hepatitis sa žuticom ili bez nje           | insuficijencija jetre, encefalopatija kod pacijenata sa ranije postojećim oboljenjem jetre                                                              |                                                         |
| Poremećaji kože i potkožnog tkiva                    |                                                                       | dermatitis, pruritus, osip, urtikarija                      | alopecija, fotosenzitivnost                | eritem multiforme, Stivens-Džonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS) | subakutni kožni lupus eritematozus (videti odeljak 4.4) |
| Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva |                                                                       | fraktura kuka, ručnog zgloba ili kičme (videti odeljak 4.4) | artralgija, mijalgija                      | slabost mišića                                                                                                                                          |                                                         |
| Poremećaji bubrega i urinarnog sistema               |                                                                       |                                                             |                                            | intersticijalni nefritis; zabeležena je istovremeno insuficijencija bubrega, kod pojedinih pacijenata                                                   |                                                         |
| Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki            |                                                                       |                                                             |                                            | ginekomastija                                                                                                                                           |                                                         |
| Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene         |                                                                       |                                                             | osećanje slabosti, pojačano znojenje       |                                                                                                                                                         |                                                         |

|                                                                                   |                                       |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|--|
| Neoplazme-<br>benigne, maligne i<br>neodređene<br>(uključujući ciste i<br>polipe) | benigni polipi<br>fundusnih<br>žlezda |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|--|--|--|--|

#### Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije  
Nacionalni centar za farmakovigilancu  
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd  
Republika Srbija  
fax: +381 (0)11 39 51 131  
website: [www.alims.gov.rs](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

#### **4.9. Predoziranje**

Iskustvo sa namernim predoziranjem je veoma ograničeno. Simptomi koji su opisani prilikom primene 280 mg bili su gastrointestinalni problemi i slabost. Pojedinačne doze od 80 mg esomeprazola nisu izazvale bitne događaje. Nije poznat specifični antidot. Esomeprazol se ekstenzivno vezuje za proteine plazme i zbog toga se ne može brzo ukloniti dijalizom. Kao i u bilo kojim drugim slučajevima predoziranja, terapija treba da bude simptomatska i treba koristiti opšte suportivne mere.

### **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

#### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Lekovi za poremećaje aciditeta; inhibitori protonske pumpe

**ATC šifra:** A02BC05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola i smanjuje lučenje želudačne kiseline pomoću specifičnog ciljanog mehanizma delovanja. On je specifični inhibitor protonske pumpe u parijetalnim ćelijama. I R-izomeri i S-izomeri omeprazola imaju sličnu farmakodinamsku aktivnost.

#### Mehanizam delovanja

Esomeprazol je slaba baza, koncentriše se i prelazi u aktivni oblik u visoko kiseloj sredini sekretornih kanalića parijetalnih ćelija, gde inhibira enzim  $H^+K^+$ -ATP-azu – protonsku pumpu i na taj način inhibira i bazalno i stimulisano lučenje kiseline.

#### Farmakodinamska dejstva

Nakon uzimanja oralne doze esomeprazola od 20 mg i 40 mg početak dejstva se javlja u roku od jednog sata. Nakon ponovljene primene 20 mg esomeprazola jednom dnevno tokom pet dana, prosečna maksimalna produkcija kiseline nakon stimulacije pentagastrinom bila je smanjena 90% kada je merena 6-7 sati nakon doziranja, petog dana.

Nakon pet dana oralne primene 20 mg i 40 mg esomeprazola kod pacijenata sa simptomatskom gastroezofagealnom refluksnom bolešću (GERB), intragastrični pH iznad 4 održavao se tokom 13 sati odnosno 17 sati, tokom 24 sata. Udeo pacijenata kod kojih se intragastrični pH održao iznad 4 tokom najmanje 8, 12 i 16 sati, iznosio je za esomeprazol od 20 mg 76%, 54% i 24%. Odgovarajući procenti kod primene esomeprazola od 40 mg bili su 97%, 92% i 56%.

Kada se PIK koristio kao zamena za parametar koncentracije u plazmi, pokazano je da postoji uzajamni odnos između inhibicije sekrecije želudačne kiseline i izloženosti leku.

Do izlečenja refluksnog ezofagitisa sa esomeprazolom od 40 mg došlo je kod približno 78% pacijenata nakon četiri nedelje i kod 93%, nakon osam nedelja.

Terapija esomeprazolom od 20 mg dva puta dnevno u trajanju od nedelju dana i odgovarajućim antibioticima, dovela je do uspešne eradikacije bakterije *H. pylori* kod približno 90% pacijenata.

Nakon terapije eradikacije od nedelju dana, nema potrebe za daljom monoterapijom antisekretornim lekovima kod uspešnog izlečenja čira i povlačenja simptoma nekomplikovanog ulkusa duodenuma.

U randomizovanim, dvostruko slepim kliničkim istraživanjima kontrolisanim placebom, pacijenti sa endoskopski potvrđenim krvarenjem čira okarakterisani kao Forest Ia, Ib, IIa ili IIb (9%, 43%, 38% odnosno 10 %) bili su randomizovani da primaju rastvor esomeprazola za infuziju (n=375) ili placebo (n=389). Nakon endoskopske hemostaze, pacijenti su primali ili 80 mg esomeprazola u obliku intravenske infuzije tokom 30 minuta, nakon čega je sledila neprekidna infuzija od 8 mg na sat ili placebo tokom 72 sata. Nakon inicijalnog perioda od 72 sata, svi pacijenti su tokom otvorenog dela ispitivanja, oralno uzimali 40 mg esomeprazola tokom 27 dana za supresiju kiseline. Pojava ponovnog krvarenja u roku od 3 dana bila je u 5,9% slučajeva u grupi koja je primala esomeprazol u poređenju sa 10,3% u grupi na placebo. Za 30 dana nakon terapije, pojava ponovnog krvarenja u grupi koja je lečena esomeprazolom je bila kod 7,7% pacijenata naspram 13,6% u grupi koja je primala placebo.

Tokom terapije antisekretornim lekovima, povećava se gastrin u serumu kao odgovor na smanjeno lučenje kiseline. Vrednost hromogranina A (CgA) se takođe povećava zbog smanjene kiselosti u želucu. Povećana vrednost CgA može interferirati sa dijagnostičkim testovima za neuroendokrine tumore. Literaturni podaci sugerišu da terapiju inhibitorima protonске pumpe treba obustaviti između 5 dana i 2 nedelje pre određivanja vrednosti CgA. To omogućava da se vrednosti CgA koji može biti lažno povećan zbog terapije inhibitorom protonске pumpe, vrati na referentne vrednosti.

Kod nekih pacijenata, kod dece kao i kod odraslih, je primećen povećan broj ECL ćelija (engl. *enterochromafin-like cells*) ćelija, povezan sa povećanom koncentracijom gastrina u serumu, tokom dugotrajne terapije esomeprazolom. Ovi nalazi nisu od kliničkog značaja.

Tokom dugotrajne terapije antisekretornim lekovima, sa nešto većom učestalošću zabeležena je pojava gastričnih glandularnih cisti. Ove promene predstavljaju fiziološku posledicu naglašene inhibicije lučenja kiseline, benigne su i deluje da su reverzibilne.

Smanjena kiselost u želucu iz bilo kog razloga, uključujući i inhibitore protonске pumpe, povećava broj bakterija u želucu koje se obično nalaze u gastrointestinalnom traktu. Lečenje inhibitorima protonске pumpe može da dovede do blago povećanog rizika od gastrointestinalnih infekcija kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* i kod hospitalizovanih pacijenata, takođe moguće i sa *Clostridium difficile*.

#### Klinička efikasnost

U dva istraživanja sa ranitidinom, kao aktivnim komparatorom, esomeprazol je pokazao bolje dejstvo u lečenju čira na želucu kod pacijenata koji uzimaju lekove NSAIL grupe, uključujući COX-2 selektivne NSAIL.

U dve studije gde je poređenje vršeno u odnosu na placebo, esomeprazol je pokazao bolji učinak u prevenciji čira na želucu i dvanaestopalačnom crevu kod pacijenata koji uzimaju NSAIL (starosti > 60 i/ili sa ranijim čirom), uključujući COX-2 selektivne NSAIL.

#### Pedijatrijska populacija

U studiji na pedijatrijskim pacijentima sa gastroezofagealnom refluksnom bolešću (uzrasta < 1 do 17 godina) koji su bili na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonске pumpe, kod 61% dece se javila hiperplazija ECL

ćelija manjeg stepena sa još uvek nepoznatim kliničkim značajem, ali bez razvoja atrofičnog gastritisa ili karcinoidnih tumora.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija

Esomeprazol je nestabilan u kiseloj sredini i primenjuje se oralno u obliku gastrozistentnih granula. *In vivo* konverzija u R-izomer je zanemarljiva. Resorpcija esomeprazola je brza, i maksimalna koncentracija u plazmi se javlja približno 1–2 sata nakon doziranja. Apsolutna bioraspoloživost je 64% nakon pojedinačne doze od 40 mg i povećava se na 89% nakon ponovljene primene u režimu jednom dnevno. Odgovarajuće vrednosti za esomeprazol od 20 mg su 50% i 68%, tim redosledom. Unos hrane i odlaže i smanjuje resorpciju esomeprazola, međutim, to nema značajnog uticaja na dejstvo esomeprazola na intragastričnu kiselost.

### Distribucija

Volumen distribucije u stanju ravnoteže kod zdravih dobrovoljaca je približno 0,22 L/kg telesne mase. Esomeprazol se 97% vezuje za proteine plazme.

### Biotransformacija

Esomeprazol se u potpunosti metaboliše sistemom citohrom P450 (CYP). Najveći deo metabolizma esomeprazola zavisi od polimorfnog CYP2C19, koji je odgovoran za stvaranje hidroksi- i desmetil metabolita esomeprazola. Ostatak metabolizma zavisi od druge specifične izoforme, CYP3A4, odgovorne za formiranje esomeprazol sulfona, osnovnog metabolita u plazmi.

### Eliminacija

Parametri koji su navedeni u daljem tekstu prikazuju uglavnom farmakokinetiku kod pojedinaca sa funkcionalnim CYP2C19 enzimom, ekstenzivni metabolizeri.

Ukupni klirens u plazmi je 17 L/h nakon pojedinačne doze i oko 9 L/h nakon ponovljene primene. Poluvreme eliminacije u plazmi je oko 1,3 sata nakon ponovljenog doziranja jednom dnevno. Esomeprazol se u potpunosti eliminiše iz plazme između doza, bez tendencije za akumulacijom prilikom primene od jednom dnevno.

Osnovni metaboliti esomeprazola nemaju dejstva na lučenje želudačne kiseline. Približno 80% oralne doze esomeprazola se izlučuje u obliku metabolita putem urina, dok se preostali deo doze izlučuje u fecesu. Manje od 1% osnovnog leka se može naći u urinu.

### Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika esomeprazola je istraživana sa dozama do 40 mg dva puta dnevno. Površina ispod krive (PIK) koja pokazuje zavisnost koncentracije u plazmi i proteklog vremena, povećava se sa ponovljenom primenom esomeprazola. Ovo povećanje je zavisno od doze i dovodi do povećanja vrednosti PIK koje je veće od onog proporcionalnog sa dozom nakon ponovljene primene. Ova zavisnost od proteklog vremena i doze javlja se zbog smanjenja metabolizma pri prvom prolasku i sistemskog klirensa, verovatno izazvanog inhibicijom enzima CYP2C19 esomeprazolom i/ili njegovim sulfon metabolitima.

### Posebne populacije pacijenata

#### Slabi metabolizeri

Kod približno  $2,9 \pm 1,5\%$  populacije javlja se nedostatak funkcionalnog enzima CYP2C19 i oni se nazivaju slabi metabolizeri. Kod ovih pojedinaca metabolizam esomeprazola se verovatno uglavnom katalizuje enzimom CYP3A4. Nakon ponovljene primene 40 mg esomeprazola jednom dnevno, srednja vrednost PIK-a povećala se približno 100% kod slabih metabolizera u odnosu na ispitanike koji su imali funkcionalni enzim CYP2C19 (ekstenzivni metabolizeri). Srednja maksimalna koncentracija u plazmi bila je povećana za oko 60%. Ovi nalazi nemaju uticaja na doziranje esomeprazola.

#### Uticaj pola

Nakon pojedinačne doze od 40 mg esomeprazola srednja vrednost PIK-a je bila približno 30% veća kod žena nego kod muškaraca. Nije bilo razlike između polova nakon ponovljene primene jednom dnevno. Ovi nalazi nemaju uticaja na doziranje esomeprazola.

#### Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam esomeprazola kod pacijenata sa blagom do umerenom disfunkcijom jetre može biti umanjen. Stopa metabolizma je smanjena kod pacijenata sa ozbiljnom disfunkcijom jetre što dovodi do udvostručenja PIK-a za esomeprazol. Zbog toga se ne sme preći maksimalna doza od 20 mg kod pacijenata sa ozbiljnom disfunkcijom jetre.

Ni esomeprazol ni njegovi glavni metaboliti nemaju nikakvu tendenciju za akumuliranje pri doziranju od jednom dnevno.

#### Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedene studije kod pacijenata sa umanjenom funkcijom bubrega. S obzirom na to da su bubrezi odgovorni za ekskreciju metabolita esomeprazola, ali ne i za eliminaciju osnovnog jedinjenja, ne očekuje se da će metabolizam esomeprazola biti promenjen kod pacijenata sa smanjenom funkcijom bubrega.

#### Stariji pacijenti

Metabolizam esomeprazola nije značajno izmenjen kod starijih ispitanika (starosti 71-80 godina).

#### Pedijatrijska populacija

##### Adolescenti starosti 12-18 godina:

Nakon ponovljene primene doze od 20 mg i 40 mg esomeprazola, ukupna izloženost (PIK) i vreme za koje se postigne maksimalna koncentracija leka u plazmi ( $t_{max}$ ) kod dece uzrasta 12 do 18 godina, bilo je slično kao kod odraslih za obe doze esomeprazola.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinička ispitivanja, odnosno konvencionalne studije bezbednosne farmakologije, ponovljenih doza toksičnosti, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i toksičnosti razvoja, nisu pokazale posebne opasnosti za ljude. Neželjene reakcije koje nisu primećene u kliničkim studijama, ali su uočene kod životinja sa izloženošću dejstvu leka koja je slična kliničkoj izloženosti i sledeće su:

U ispitivanjima karcinogenosti na pacovima sa racemskom smešom uočeni su hiperplazija želudačnih ECL ćelija i karcinoidni tumori. Ovi gastrični efekti kod pacova su posledica produžene, izražene hipergastrinemije do koje dolazi sekundarno usled smanjene produkcije želudačne kiseline i uočeni su posle dugotrajnog tretiranja pacova inhibitorima sekrecije želudačne kiseline.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1. Lista pomoćnih supstanci**

*Nexium, gastrozistentna tableta, 20 mg*  
glicerolmonostearat 40-55,  
hidroksipropilceluloza,  
hipromeloza,  
gvožđe(III)-oksid, crvenkasto-smeđi (E172),  
gvožđe(III)-oksid, žuti (E172, C.I. 77492),  
magnezijum-stearat,  
metakrilna kiselina-etilakrilat, kopolimer (1:1),  
celuloza, mikrokristalna,  
parafin, sintetički,  
makrogol,  
polisorbat 80,  
krospovidon,  
natrijum-stearilfumarat,

šećerne sfere,(saharoza i skrob kukuruzni),  
talk,  
titan-dioksid (E 171, C.I. 77891),  
trietilcitrat.

*Nexium, gastrotolerantna tableta, 40 mg*  
glicerolmonostearat 40-55,  
hidroksipropilceluloza,  
hipromeloza,  
gvožđe(III)-oksid, crvenkasto-smeđi (E172),  
magnezijum-stearat,  
metakrilna kiselina-etilakrilat, kopolimer (1:1),  
celuloza, mikrokristalna,  
parafin, sintetički,  
makrogol,  
polisorbat 80,  
krospovidon,  
natrijum-stearilfumarat,  
šećerne sfere,(saharoza i skrob kukuruzni),  
talk,  
titan-dioksid (E 171, C.I. 77891),  
trietilcitrat.

## **6.2. Inkompatibilnost**

Inkompatibilije nisu poznate.

## **6.3. Rok upotrebe**

3 godine.

## **6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju**

Čuvati na temperaturi do 30°C.

Čuvati u originalnom pakovanju, radi zaštite od vlage.

## **6.5. Priroda i sadržaj pakovanja**

Unutrašnje pakovanje je Al/Al blister sa 7 gastrotolerantnih tableta.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedan ili dva blistera sa 7 gastrotolerantnih tableta od 20 mg ili od 40 mg i Uputstvo za lek.

## **6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)**

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti u skladu sa važećim propisima.

## **Primena pomoću želudačne sonde**

1. Otvorite tabletu i ispraznite zrnca u odgovarajući špric zatim dopunite špric sa približno 25 mL vode i približno 5 mL vazduha.  
Za neke sonde se mora staviti 50 mL vode da bi se sprečilo da zrnca zapuše sondu.
2. Odmah promućkajte špric (oko 2 minuta) da bi se granule ravnomerno rasporedile u čitavom rastvoru.
3. Postavite špric u uspravan položaj i proverite da vrh nije zapušten.
4. Pričvrstite špric za sondu zadržavajući uspravan položaj.

5. Promućkajte špric i okrenite ga vrhom nadole. Odmah ubrizgajte 5–10 mL u sondu. Okrenite špric nakon ubrizgavanja i promućkajte (špric se mora držati uspravno, sa vrhom okrenutim nagore da bi se izbeglo zapušanje vrha).
6. Okrenite špric vrhom nadole i odmah ubrizgajte drugih 5–10 mL u sondu. Ponavljajte ovaj postupak dok se špric ne isprazni.
7. Napunite špric sa 25 mL vode i 5 mL vazduha i ponovite korak 5 da bi se sprale naslage koje mogu ostati u špricu. Za neke sonde neophodno je 50 mL vode.

## **7. NOSILAC DOZVOLE**

PREDSTAVNIŠTVO ASTRAZENEC UK LIMITED BEOGRAD,  
Milutina Milankovića 1i, Beograd - Novi Beograd

## **8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Broj poslednje obnove dozvole:

*Nexium, gastorezistentne tablete, 7 x (20 mg): 515-01-04446-22-002*

*Nexium, gastorezistentne tablete, 14 x (20 mg): 515-01-04447-22-002*

*Nexium, gastorezistentne tablete, 7 x (40 mg): 515-01-04448-22-002*

*Nexium, gastorezistentne tablete, 14 x (40 mg): 515-01-04449-22-002*

## **9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole:

*Nexium, gastorezistentne tablete, 7 x (20 mg): 29.07.2002.*

*Nexium, gastorezistentne tablete, 14 x (20 mg): 29.07.2002.*

*Nexium, gastorezistentne tablete, 7 x (40 mg): 29.07.2002.*

*Nexium, gastorezistentne tablete, 14 x (40 mg): 29.07.2002.*

Datum poslednje obnove dozvole:

*Nexium, gastorezistentne tablete, 7 x (20 mg): 03.11.2023.*

*Nexium, gastorezistentne tablete, 14 x (20 mg): 03.11.2023.*

*Nexium, gastorezistentne tablete, 7 x (40 mg): 03.11.2023.*

*Nexium, gastorezistentne tablete, 14 x (40 mg): 03.11.2023.*

## **10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Novembar, 2023.