

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esomeprazol Rompharm 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține esomeprazol 40 mg (sub formă de esomeprazol sodic).

După reconstituirea cu 5 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, 1 ml de soluție reconstituită conține 8 mg esomeprazol.

#### Excipient(t)i cu efect cunoscut:

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu per 40 mg, adică practic „nu conține sodiu”.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere sau masă compactă de culoare albă sau slab gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Esomeprazol Rompharm pentru injecție și perfuzie este indicat la adulți pentru:

- Tratamentul antisecretor gastric, când terapia orală nu este posibilă, ca în cazul:
  - bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE), la pacienții cu esofagită și/sau simptome severe de reflux.
  - vindecării ulcerelor gastrice asociate tratamentului cu AINS.
  - prevenirii ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS, la pacienții cu risc.
- Prevenirea resângerării după hemostaza endoscopică realizată în cazul hemoragiilor acute de la nivelul ulcerelor gastrice sau duodenale.

Esomeprazol Rompharm pentru injecție și perfuzie este indicat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani pentru:

- Tratamentul antisecretor gastric, când terapia orală nu este posibilă, ca în cazul:
  - bolii de reflux gastro-esofagian, la pacienții cu esofagită și/sau simptome severe de reflux.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

## Adulți

### Doze

#### *Tratament antisecretor gastric când terapia orală nu este posibilă*

Pacienții cărora nu li se poate administra terapie orală pot fi tratați parenteral cu 20 – 40 mg esomeprazol o dată pe zi. Pacienții cu esofagită de reflux trebuie tratați cu 40 mg, o dată pe zi. Pacienților tratați simptomatic pentru boală de reflux gastro-esofagian trebuie să li se administreze 20 mg o dată pe zi.

Pentru vindecarea ulcerelor gastrice asociate tratamentului cu AINS, doza uzuală este de 20 mg o dată pe zi. Pentru prevenirea ulcerelor gastrice sau duodenale asociate tratamentului cu AINS, la pacienții cu risc, doza uzuală trebuie să fie de 20 mg o dată pe zi.

În mod normal, tratamentul intravenos este de scurtă durată și trecerea la tratamentul oral trebuie făcută cât mai repede posibil.

#### *Prevenirea resângerării ulcerelor gastrice și duodenale*

După endoscopia terapeutică pentru sângerarea acută din ulcerale gastrice sau duodenale, trebuie administrat esomeprazol în doză de 80 mg în bolus timp de 30 minute, urmată de o perfuzie continuă cu esomeprazol 8 mg/oră administrată timp de 3 zile (72 ore).

Perioada de tratament parenteral trebuie urmată de tratament oral de inhibare a acidității.

### Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

#### *Administrare injectabilă*

##### Doza de 40 mg

5 ml din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrată ca injecție intravenoasă în decurs de cel puțin 3 minute.

##### Doza de 20 mg

2,5 ml sau jumătate din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrată ca injecție intravenoasă în decurs de aproximativ 3 minute. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

#### *Administrare perfuzabilă*

##### Doza de 40 mg

Soluția reconstituită trebuie administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 până la 30 de minute.

##### Doza de 20 mg

Jumătate din soluția reconstituită trebuie administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 până la 30 de minute. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

##### Doza de 80 mg în bolus

Soluția reconstituită trebuie administrată într-o perfuzie intravenoasă continuă în decurs de 30 de minute.

##### Doza de 8 mg/oră

Soluția reconstituită trebuie administrată într-o perfuzie intravenoasă continuă în decurs de 71,5 ore (calculată la o viteză a perfuziei de 8 mg/oră. Vezi pct. 6.3 pentru perioada de valabilitate a soluției reconstituite).

### Grupe speciale de pacienți

### Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală. Datorită experienței limitate la pacienții cu insuficiență renală severă, administrarea trebuie făcută cu prudență la acești pacienți (vezi pct. 5.2).

### Insuficiență hepatică

BRGE: nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, nu trebuie depășită o doză zilnică maximă de 20 mg Esomeprazol Rompharm (vezi pct. 5.2).

Hemoragie la nivelul ulcerelor: ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. La pacienții cu insuficiență hepatică severă, după bolusul inițial cu doza de 80 mg esomeprazol, poate fi suficientă o perfuzie intravenoasă continuă cu doza de 4 mg/oră cu durata de 71,5 ore (vezi pct. 5.2).

### Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

### Copii și adolescenți

#### Doze

#### Copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani

*Tratamentul antisecretor gastric, când terapia orală nu este posibilă.*

Pacienții cărora nu li se poate administra terapie orală pot fi tratați parenteral o dată pe zi, ca parte a perioadei de tratament complet pentru boala de reflux gastro-esofagian - BRGE (vezi dozele în tabelul de mai jos).

În mod normal, tratamentul intravenos este de scurtă durată și trecerea la tratamentul oral trebuie făcută cât mai repede posibil.

#### **Dozele intravenoase recomandate pentru esomeprazol**

<b>Grupa de vârstă</b>	<b>Tratamentul esofagitei erozive de reflux</b>	<b>Tratamentul simptomatic al BRGE</b>
1 – 11 ani	Greutate < 20 kg: 10 mg o dată pe zi Greutate ≥ 20 kg: 10 mg sau 20 mg o dată pe zi	10 mg o dată pe zi
12 – 18 ani	40 mg o dată pe zi	20 mg o dată pe zi

#### Mod de administrare

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

#### *Administrare injectabilă*

##### Doza de 40 mg

5 ml din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrată ca injecție intravenoasă în decurs de cel puțin 3 minute.

##### Doza de 20 mg

2,5 ml sau jumătate din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrată ca injecție intravenoasă în decurs de cel puțin 3 minute. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

##### Doza de 10 mg

1,25 ml din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrată ca injecție intravenoasă în decurs de cel

puțin 3 minute. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

#### *Administrare perfuzabilă*

##### Doza de 40 mg

Soluția reconstituită trebuie administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 până la 30 de minute.

##### Doza de 20 mg

Jumătate din soluția reconstituită trebuie administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 până la 30 de minute. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

##### Doza de 10 mg

Un sfert din soluția reconstituită trebuie administrată ca perfuzie intravenoasă în decurs de 10 până la 30 de minute. Orice soluție neutilizată trebuie aruncată.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța activă sau la alți benzimidazoli substituiți sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Esomeprazol nu trebuie utilizat concomitent cu nelfinavir (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

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

#### Infecții gastro-intestinale

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate determina un risc ușor crescut de infecții gastro-intestinale 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 inhibitori ai pompei de protoni (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 fractură

Administrarea de medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP), în special în doze mari și pe perioade îndelungate (mai mult de 1 an), poate crește moderat riscul de fractură de șold, radio-carpiană și de coloană vertebrală, mai ales la pacienții vârstnici sau pacienți 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, această creștere poate fi 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 pielii expuse la soare, 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 de esomeprazol. 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.

#### Reacții adverse cutanate severe (RACS)

Foarte rar, în asociere cu esomeprazol au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), de exemplu, eritem polimorf (EP), sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale.

Pacienții trebuie să fie informați în legătură cu semnele și simptomele reacției adverse cutanate severe EP/SJS/NET/DRESS și să solicite imediat asistență medicală din partea medicului lor dacă observă orice semne și simptome care ar putea-o indica. Esomeprazolul trebuie întrerupt imediat la apariția de semne și simptome ale reacțiilor cutanate severe și trebuie să se acorde îngrijire medicală suplimentară/să se efectueze o monitorizare atentă după nevoi. Administrarea nu trebuie să se reia la pacienții cu EM/SJS/NET/DRESS.

#### 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 trebuie 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 concomitentă de esomeprazol și clopidogrel trebuie evitată.

#### Interferența cu testele de laborator

Creșterea valorilor Cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu esomeprazol trebuie oprit temporar cu cel puțin cinci zile înaintea analizelor CgA (vezi pct. 5.1). Dacă nivelurile de IgA și de gastrină nu au revenit la valorile normale după testele inițiale, analizele trebuie repetate după 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitorul pompei de protoni.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Efecte ale esomeprazolului asupra farmacocineticii altor medicamente**

##### Inhibitori ai proteazei

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

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

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

#### Metotrexat

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

#### Tacrolimus

S-a raportat că administrarea concomitentă de esomeprazol crește concentrațiile plasmatice de tacrolimus. Este necesară instituirea unei monitorizări intense a concentrațiilor plasmatice 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 IPP poate determina scăderea sau creșterea absorbției medicamentelor cu o absorbție dependentă de pH-ul gastric. Ca și în cazul altor produse medicamentoase care scad aciditatea intra-gastrică, absorbția medicamentelor precum ketoconazol, itraconazol și erlotinib poate scădea, iar absorbția digoxinei poate crește în timpul tratamentului cu esomeprazol. Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg zilnic) și digoxină, la subiecții sănătoși, a determinat o creștere a biodisponibilității digoxinei cu 10% (până la 30% la doi din zece subiecți). Toxicitatea digoxinei a fost rareori raportată. Cu toate acestea, este necesară prudență când esomeprazolul este administrat în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea terapeutică a digoxinei trebuie intensificată.

#### Medicamente metabolizate de către enzima CYP2C19

Esomeprazolul inhibă CYP2C19, enzima principală implicată în metabolizarea esomeprazolului. Prin urmare, când esomeprazolul este administrat concomitent cu medicamente metabolizate de către enzima CYP2C19, cum sunt diazepam, citalopram, imipramină, clomipramină, fenitoină, etc., concentrațiile plasmatice ale acestor medicamente pot crește și poate fi necesară o reducere a dozei. Nu au fost realizate studii de interacțiune *in vivo* cu doze mari în regim intravenos (80 mg+8 mg/oră). Efectul esomeprazolului asupra medicamentelor metabolizate de CYP2C19 poate fi mai pronunțat în timpul acestui regim, iar pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru reacțiile adverse în timpul perioadei de 3 zile de tratament intravenos.

### Diazepam

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

### Fenitoina

Administrarea orală concomitentă a 40 mg esomeprazol a determinat o creștere cu 13% a concentrațiilor plasmatice minime ale fenitoinii, la pacienții epileptici. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice ale fenitoinii când tratamentul cu esomeprazol este inițiat sau întrerupt.

### Voriconazol

Omeprazol (40 mg o dată pe zi) a crescut  $C_{max}$  și  $ASC_{\tau}$  a voriconazolului (un substrat 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 orală concomitentă a 40 mg esomeprazol cu cisapridă, a determinat o creștere cu 32% a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp ( $ASC$ ) și o prelungire cu 31% a timpului de înjumătățire plasmatică prin eliminare ( $t_{1/2}$ ), dar nu și o creștere semnificativă a concentrațiilor plasmatice maxime pentru cisapridă. Prolungirea ușoară a intervalului QTc observată după administrarea cisapridei în monoterapie nu a fost prelungită suplimentar când cisaprida s-a administrat concomitent cu esomeprazol.

### Warfarina

Administrarea orală 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 de cumarină.

### 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 în medie a inhibării plachetare maxime (induse de ADP) 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.

## Efecte ale altor medicamente asupra parametrilor farmacocinetici ai esomeprazolului

### *Medicamente inhibitoare ale CYP2C19 și/sau CYP3A4*

Esomeprazolul este metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4. Administrarea concomitentă de esomeprazol și claritromicină (500 mg de două ori pe zi), un inhibitor al CYP3A4, a determinat dublarea expunerii la esomeprazol (ASC). Administrarea concomitentă a esomeprazolului și a unui inhibitor mixt al CYP2C19 și CYP3A4 poate determina mai mult decât dublarea expunerii la esomeprazol. Voriconazolul, inhibitor al CYP2C19 și CYP3A4 crește ASC<sub>r</sub> a omeprazolului cu 280%. O ajustare a dozei de esomeprazol nu este, în general, necesară în niciuna dintre aceste situații. Cu toate acestea, ajustarea dozei trebuie avută în vedere la pacienții cu insuficiență hepatică severă și dacă tratamentul pe termen lung este indicat.

### *Medicamente inductoare ale CYP2C19 și/sau CYP3A4*

Medicamente cunoscute pentru efectul inductor asupra CYP2C19 sau CYP3A4 sau asupra ambelor (cum ar fi rifampicina și sunătoarea) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de esomeprazol prin creșterea metabolizării esomeprazolului.

## Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Datele clinice privind sarcinile expuse la esomeprazol sunt insuficiente. În cazul amestecului racemic de omeprazol, datele dintr-un număr mare de sarcini expuse, din cadrul unor studii epidemiologice, nu au indicat apariția malformațiilor sau a efectelor fetotoxice. Studiile la animal cu esomeprazol nu au indicat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embrionare sau fetale. Studiile la animal cu amestecul racemic nu au indicat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, nașterii sau dezvoltării postnatale. Se recomandă prudență atunci când se prescrie esomeprazol femeilor gravide.

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

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

Studiile la animal cu amestecul racemic de omeprazol administrat oral nu au evidențiat efecte asupra fertilității.

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

Esomeprazolul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate reacții adverse cum sunt amețală (mai puțin frecvent) și vedere încețoșată (mai puțin frecvent) (vezi pct. 4.8). Dacă aceste reacții adverse apar, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

Cefaleea, durerea abdominală, diareea și greața sunt printre cele mai frecvent raportate reacții adverse din studiile clinice (și, de asemenea, după punerea pe piață). Mai mult, 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 administrat oral sau intravenos și după punerea pe piață a medicamentului la administrarea orală. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ); frecvente: ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ); mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
Tulburări hematologice și limfatic	Rare	Leucopenie, trombocitopenie
	Foarte rare	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem, reacții anafilactice/șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Edeme periferice
	Rare	Hiponatremie
	Frecvență necunoscută	Hipomagneziemia (vezi pct. 4.4) Hipomagneziemia severă poate fi corelată cu hipocalcemia. Hipomagneziemia poate, de asemenea, să fie asociată cu hipopotasiemie.
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	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată
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)

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe</b>	<b>Frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
	Mai puțin frecvente	Xerostomie
	Rare	Stomatită, candidoză gastro-intestinală
	Frecvență necunoscută	Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
	Rare	Hepatită însoțită sau nu de icter
	Foarte rare	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu boli hepatice preexistente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Reacții la locul de administrare*
	Mai puțin frecvente	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
	Rare	Alopecie, fotosensibilizare
	Foarte rare	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
	Frecvență necunoscută	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Fractură de șold, radio-carpiană sau de coloană vertebrală (vezi pct 4.4)
	Rare	Artralgie, mialgie
	Foarte rare	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Nefrită interstițială, la unii pacienți insuficiența renală a fost raportată concomitent
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte rare	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Stare generală de rău, diaforeză

\*Reacțiile la nivelul locului de administrare au fost observate, în principal într-un studiu cu expunere la doze mari timp de peste 3 zile (72 ore) (vezi pct. 5.3).

În cazuri izolate la pacienții cu afecțiuni în stare critică și cărora li s-a administrat tratament injectabil intravenos cu omeprazol (un amestec racemic), în special în doze mari, a fost raportată afectarea vizuală ireversibilă, dar nu s-a putut stabili o relație de cauzalitate.

#### *Copii și adolescenți*

A fost realizat un studiu clinic multinațional randomizat tip deschis pentru a evalua farmacocinetica dozelor intravenoase repetate de esomeprazol timp de 4 zile o dată pe zi la pacienții cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani (vezi pct. 5.2). Un total de 57 de pacienți (8 copii din categoria de vârstă 1-5 ani) au fost incluși în studiul pentru evaluarea siguranței. Rezultatele de siguranță sunt în concordanță cu profilul de siguranță cunoscut al esomeprazolului nefiind identificate semnale noi de siguranță.

#### 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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](http://www.anm.ro)

#### 4.9 Supradozaj

Există experiență limitată referitor la supradozajul intenționat. Simptomele descrise în legătură cu doza orală de 280 mg au fost simptome gastro-intestinale și slăbiciune. Administrarea de doze orale unice de 80 mg esomeprazol și doze intravenoase de 308 mg esomeprazol timp de 24 ore nu a avut efecte adverse. Nu se cunoaște un antidot specific. Esomeprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și, ca urmare, nu este rapid dializabil. Similar oricărui alt caz de supradozaj, tratamentul trebuie să fie simptomatic și trebuie utilizate măsuri generale de susținere a funcțiilor vitale.

### 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

#### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tratamentul tulburărilor legate de hiperaciditate, inhibitori de pompă de protoni, codul ATC: A02BC05.

Esomeprazolul este izomerul S- al omeprazolului și reduce secreția acidă gastrică printr-un mecanism de acțiune țintit specific. Este un inhibitor specific al pompei acide din celulele parietale. Ambii izomeri -S și -R ai omeprazolului au activitate farmacodinamică similară.

##### Mecanism de acțiune

Esomeprazolul este o bază slabă și este concentrat și transformat în forma activă în mediul puternic acid din canaliculii secretorii ai celulei parietale, unde inhibă enzima  $H^+/K^+$  ATP-aza, enzimă care reprezintă pompa de protoni, inhibând atât secreția acidă bazală cât și secreția acidă provocată.

##### Efecte farmacodinamice

După cinci zile de administrare orală a unor doze de 20 mg și 40 mg esomeprazol, s-a menținut un pH gastric peste 4 pentru un timp mediu de 13 ore și, respectiv, 17 ore, pe parcursul a 24 de ore la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian simptomatică. Efectul este similar atât la administrarea orală a esomeprazolului, cât și la administrarea intravenoasă.

După administrarea orală de esomeprazol, utilizând ASC ca parametru surogat pentru concentrația plasmatică, s-a evidențiat o relație între inhibarea secreției acide și expunere.

În timpul administrării intravenoase a 80 mg esomeprazol în bolus cu durata de 30 de minute, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă cu doza de 8 mg/oră esomeprazol timp de 23,5 ore, pH-ul intragastric a fost menținut peste 4 și peste 6 pentru o valoare medie de timp de 21 ore, respectiv 11-13 ore, pe o perioadă de 24 de ore la voluntarii sănătoși.

Vindecarea esofagitei de reflux prin administrarea de esomeprazol în doză de 40 mg apare la aproximativ 78% dintre pacienți după 4 săptămâni și la 93% dintre pacienți după 8 săptămâni de tratament oral.

Într-un studiu randomizat, dublu-orb, placebo controlat, pacienții cu ulcer gastric sau duodenal confirmat endoscopic, făcând parte din clasele Forrest Ia, Ib, IIa sau IIb (9%, 43%, 38%, respectiv 10%) au fost randomizați pentru a li se administra esomeprazol soluție perfuzabilă (n = 375) sau placebo (n = 389). După hemostaza endoscopică, pacienților li s-au administrat, fie 80 mg esomeprazol în perfuzie intravenoasă timp de 30 minute urmată de perfuzie continuă cu doza de 8 mg/oră, fie placebo pentru 72 ore. După prima perioadă de 72 ore, toți pacienții au fost tratați cu 40 mg esomeprazol administrat oral timp de 27 zile pentru

inhibarea secreției acide. Apariția resângerărilor în primele 3 zile de tratament a fost de 5,9% în grupul de tratament cu esomeprazol, comparativ cu 10,3% în grupul placebo. La 30 de zile după tratament, apariția resângerărilor la pacienții tratați cu esomeprazol față de grupul placebo a fost de 7,7% versus 13,6%.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretorii gastrice, concentrația plasmatică a gastrinei crește ca răspuns la scăderea secreției acide. De asemenea, CgA este crescută datorită scăderii acidității gastrice. Creșterea concentrației CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Rapoartele din literatură indică faptul că tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie oprit cu 5 zile până la 2 săptămâni înaintea măsurătorilor CgA. Aceasta permite nivelului de CgA, care ar putea fi foarte crescut, să revină la valorile de referință.

În timpul tratamentului de lungă durată cu esomeprazol, atât la copii cât și la adulți, s-a observat o creștere a numărului de celule enterocromafine posibil în relație cu creșterea concentrațiilor plasmatică ale gastrinei. Constatările sunt considerate a nu avea importanță clinică.

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

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

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic placebo controlat (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 oral în doza de 1 mg/kg, o dată pe zi, timp de 2 săptămâni (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 final primar de evaluare de întrerupere a tratamentului administrat, din cauza agravării simptomelor.

Într-un studiu placebo-controlat (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 a fost administrat oral în doza de 0,5 mg/kg, o dată pe zi timp de minim 10 zile. Nu s-a observat nicio diferență semnificativă între esomeprazol și placebo în ceea ce privește criteriul final primar de evaluare, modificarea numărului de apariție a simptomelor de BRGE față de momentul inițial.

Rezultatele din studiile la copii și adolescenți 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-ul intraesofagian este < 4. Profilul de siguranță pare similar cu cel observat la adulți.

Într-un studiu efectuat la pacienți copii și adolescenți cu boala de reflux gastroesofagian (< 1 - 17 ani) care primesc tratament de lungă durată cu IPP, 61% dintre copii au dezvoltat grade minore de hiperplazie a celulelor enterocromafine fără nicio semnificație clinică cunoscută și fără a dezvolta gastrită atrofică sau tumori carcinoide.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru la subiecții sănătoși este de aproximativ 0,22 l/kg greutate corporală. Esomeprazolul se leagă în proporție de 97% de proteinele plasmatică.

### Metabolizare

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

### Eliminare

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

Clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 17 l/oră după administrarea unei doze unice și de aproximativ 9 l/oră după administrări repetate. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare este de aproximativ 1,3 ore după administrarea de doze unice zilnice repetate.

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

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

### Liniaritate/Non-liniaritate

Aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp crește după administrări repetate de esomeprazol. Această creștere este dependentă de doză și determină o creștere mai mult decât proporțională cu doza a ASC după administrări repetate. Această dependență de doză și timp se datorează unei scăderi a metabolizării la primul pasaj hepatic și clearance-ului sistemic, ca urmare, probabil, a inhibării enzimei CYP2C19 de către esomeprazol și/sau metabolitul său, sulfonă.

În urma administrării intravenoase de doze repetate de 40 mg, valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime a fost de aproximativ 13,6 micromoli/l. Valoarea medie a concentrațiilor plasmatice maxime după administrarea unor doze orale similare a fost de aproximativ 4,6 micromoli/l. Se poate observa o creștere mai mică (de aproximativ 30%) a expunerii totale după administrarea intravenoasă, comparativ cu administrarea orală. Există o creștere liniară cu doza a expunerii totale după administrarea intravenoasă de esomeprazol sub forma unei perfuzii de 30 minute (40 mg, 80 mg sau 120 mg), urmată de o perfuzie continuă (4 mg/oră sau 8 mg/oră) de peste 23,5 ore.

### Grupe speciale de pacienți

#### Metabolizatori lenți

Aproximativ 2,9±1,5% din populație nu prezintă enzima CYP2C19 funcțională și se numesc metabolizatori lenți. La aceste persoane, metabolizarea esomeprazolului este probabil catalizată, în principal, de către CYP3A4. După administrarea de doze orale unice zilnice repetate de 40 mg esomeprazol, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp a fost cu aproximativ 100% mai mare la metabolizatorii lenți decât la subiecții cu enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatorii rapizi). Media concentrațiilor plasmatice maxime a înregistrat o creștere cu aproximativ 60%. Diferențe similare au fost observate pentru administrarea intravenoasă a esomeprazolului. Aceste aspecte nu au nicio influență asupra dozajului esomeprazolului.

#### Sex

După o doză orală unică de 40 mg esomeprazol, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp este cu aproximativ 30% mai mare la femei decât la bărbați. Nu se observă diferențe între sexe după administrarea repetată de doze zilnice unice. Diferențe similare au fost observate pentru

administrarea intravenoasă a esomeprazolului. Aceste aspecte nu au nicio implicare asupra dozajului esomeprazolului.

#### Insuficiență hepatică

Metabolizarea esomeprazolului la pacienții cu disfuncție hepatică ușoară până la moderată poate fi afectată. Rata metabolizării este scăzută la pacienții cu disfuncție hepatică severă, determinând dublarea ariei de sub curba concentrației plasmaticice în funcție de timp a esomeprazolului. Ca urmare, nu trebuie depășită o doză maximă de 20 mg, la pacienții cu disfuncție hepatică severă. La pacienții cu hemoragie la nivelul ulcerelor și insuficiență hepatică severă, după administrarea în bolus inițială de 80 mg, poate fi suficientă o doză maximă de 4 mg/oră administrată în perfuzie continuă timp de 71,5 ore. Esomeprazolul sau metaboliții săi principali nu prezintă tendință de acumulare la administrarea unei doze zilnice unice.

#### Insuficiență renală

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

#### Vârstnici

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

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu multinațional randomizat tip deschis, esomeprazolul a fost administrat o dată pe zi sub forma unei injecții cu durata de 3 minute timp 4 zile. Studiul a inclus un număr de 59 copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani dintre care 50 pacienți (7 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani) au încheiat studiul și au fost evaluați pentru farmacocinetica esomeprazolului.

Tabelul de mai jos descrie expunerea sistematică la esomeprazol ca urmare a administrării intravenoase ca o injecție timp de 3 minute la copiii și adolescenți și subiecți adulți sănătoși. Valorile din tabel reprezintă mediile geometrice (interval). Doza de 20 mg pentru adulți a fost administrată ca o perfuzie timp de 30 minute. Valoarea  $C_{ss, max}$  a fost măsurată 5 minute post-doză la toate grupele de pacienți și 7 minute post-doză la adulți la doza de 40 mg și după întreruperea perfuziei la adulți la doza de 20 mg.

Grupa de vârstă	Grupa de doză	ASC (micromol*h/l)	$C_{ss, max}$ (micromol/l)
0-1 luni*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 luni*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 ani	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 ani	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8) 20 mg (n=6)**	14,4 (7,2-42,3) 10,1 (7,2-13,7)	8,8 (3,4-29,4) 8,1 (3,4-29,4)
12-17 ani	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Adulți	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

\* Un pacient din grupul de vârstă 0 - 1 lună a fost definit ca un pacient cu o vârstă corectată  $\geq 32$  săptămâni complete și  $< 44$  săptămâni complete, unde vârsta corectată a fost suma vârstei gestaționale și vârsta după

naștere în săptămâni complete. Un pacient din grupul de vârstă 1 - 11 luni are o vârstă corectată  $\geq 44$  săptămâni complete.

\*\* Au fost excluși doi pacienți, 1 cel mai probabil un metabolizator lent CYP2C19 și 1 pe tratament concomitent cu un inhibitor CYP3A4.

Predicțiile bazate pe modele indică faptul că valoarea  $C_{ss, max}$ , după administrare intravenoasă a esomeprazol ca perfuzie cu durata de 10 minute, 20 minute și 30 minute va fi redusă cu o medie de la 37% la 49%, 54% la 66% și respectiv de la 61% la 72% la toate grupele de vârstă și doze, față de administrarea dozei ca injecție timp de 3 minute.

### 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 carcinogenitate pe cale orală la șobolan cu amestec racemic au evidențiat hiperplazia celulelor enterocromafine gastrice și apariția de tumori carcinoide. Aceste efecte gastrice la șobolan sunt rezultatul hipergastrinemiei susținute, pronunțate, secundară producției reduse de acid gastric și se observă după tratamentul de lungă durată cu inhibitori ai secreției acide gastrice la șobolan. În programul non-clinic pentru forma intravenoasă a esomeprazolului nu a fost evidențiată vaso-iritația, ci numai o ușoară reacție inflamatorie tisulară la nivelul locului de injectare după administrare subcutanată (paravenoasă) (vezi pct. 4.8).

## 6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

### 6.1 Lista excipienților

Edetat disodic

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

### 6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

### 6.3 Perioada de valabilitate

*Flacon nedeschis*

2 ani

*După reconstituire și diluare*

După reconstituirea cu 5 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 12 ore la 30°C.

După reconstituire și diluare cu 100 ml clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) soluție injectabilă, stabilitatea chimică și fizică a fost demonstrată pentru 12 ore la 30°C.

După reconstituire și diluare - se utilizează imediat.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat,

responsabilitatea privind timpul și condițiile până la utilizare revine utilizatorului.

#### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

A se ține în cutie pentru a fi protejat de lumină.

#### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Pulbere în flacon din sticlă incoloră de tip I, închis cu un dop gri, din cauciuc bromobutilic și capac din aluminiu cu disc alb din plastic detașabil.

Mărimea ambalajului: 1 flacon, 10 flacoane.

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

#### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare**

Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru a observa orice particule sau modificări de culoare. Trebuie utilizate numai soluțiile limpede. Numai pentru o singură utilizare.

În cazul în care nu este necesară folosirea întregii cantități din soluția reconstituită, orice soluție neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

##### Injecția de 40 mg

Soluția pentru administrarea injectabilă (8 mg/ml) se prepară adăugând 5 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru administrare intravenoasă în flaconul cu esomeprazol 40 mg.

Soluția injectabilă reconstituită este limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

##### Perfuzia de 40 mg

Soluția pentru administrarea perfuzabilă se prepară prin dizolvarea conținutului unui flacon cu esomeprazol 40 mg într-o cantitate de până la 100 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru administrare intravenoasă.

##### Perfuzia de 80 mg

Soluția pentru administrarea perfuzabilă este preparată prin dizolvarea conținutului a 2 flacoane de esomeprazol 40 mg într-o cantitate de până la 100 ml soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru administrare intravenoasă.

Soluția perfuzabilă reconstituită este limpede și incoloră până la ușor gălbuie.

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

### **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

S.C. Rompharm Company S.R.L.  
Str. Eroilor, nr. 1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov  
România

### **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

16276/2025/01-02

**9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Mai 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Octombrie 2025

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2026