

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Esomeprazol SUN 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține esomeprazol 40 mg (sub formă de sare de sodiu).

Excipienți cu efect cunoscut

Sodiu. Fiecare flacon conține <1 mmol sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Esomeprazol SUN 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este indicat la adulți pentru:

- tratamentul antisecretor gastric, atunci când administrarea pe cale orală nu este posibilă, precum:
 - boala de reflux gastroesofagian (BRGE) la pacienții cu esofagită și/sau simptome severe de reflux
 - vindecarea ulcerelor gastrice asociate tratamentului cu AINS
 - prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc.
- prevenirea reapariției sângerării după efectuarea endoscopiei terapeutice pentru ulcerale gastrice sau duodenale hemoragice acute.

Esomeprazol SUN 40 mg pulbere pentru soluție injectabilă/perfuzabilă este indicat la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 1 și 18 ani pentru:

- tratamentul antisecretor gastric, atunci când administrarea pe cale orală nu este posibilă, precum:
 - boala de reflux gastroesofagian (BRGE) la pacienții cu esofagită ulcerativă de reflux și/sau simptome severe de reflux.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Tratamentul antisecretor gastric, atunci când administrarea pe cale orală nu este posibilă

Pacienții cărora nu li se poate administra medicația pe cale orală, pot fi tratați prin administrare parenterală –cu 20–40 mg o dată pe zi. Pacienții cu esofagită de reflux trebuie tratați cu 40 mg o dată pe zi. Pacienții tratați simptomatic pentru boală de reflux trebuie tratați cu 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 și duodenale asociate tratamentului cu AINS, pacienții cu risc trebuie tratați cu 20 mg o dată pe zi.

De obicei, administrarea tratamentului pe cale intravenoasă este de scurtă durată, iar trecerea la administrarea tratamentului pe cale orală trebuie efectuată cât mai repede posibil.

Prevenirea reparației sângerării ulcerelor gastrice și duodenale

După efectuarea endoscopiei terapeutice pentru ulcerile gastrice sau duodenale hemoragice acute, se vor administra 80 mg sub formă de perfuzie în bolus timp de 30 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă de 8 mg/oră, timp de 3 zile (72 ore).

Perioada de administrare parenterală a tratamentului trebuie să fie urmată de terapie pentru supresia acidului gastric, administrată pe cale orală.

Mod de administrare

Pentru prepararea soluției reconstituite, vezi pct. 6.6.

Injecție

Doza de 40 mg

5 ml din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrați sub formă de injecție intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de cel puțin 3 minute.

Doza de 20 mg

2,5 ml sau jumătate din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrați sub formă de injecție intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de cel puțin 3 minute. Orice soluție rămasă trebuie aruncată.

Perfuzie

Doza de 40 mg

Soluția reconstituită trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de 10 până la 30 minute.

Doza de 20 mg

Jumătate din soluția reconstituită trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de 10 până la 30 minute. Orice soluție rămasă trebuie aruncată.

Doză în bolus de 80 mg

Soluția reconstituită trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă continuă cu durata de 30 minute.

Doză de 8 mg/oră

Soluția reconstituită trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă continuă de-a lungul unei perioade de timp de 71,5 ore (ritmul de administrare calculat al perfuziei de 8 mg/oră. Vezi pct. 6.3 pentru perioada de valabilitate a soluției reconstituite.).

Grupe speciale de pacienți

Pacienți cu funcție renală alterată

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

Pacienți cu funcție hepatică alterată

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

Ulcere hemoragice: Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată. Pentru pacienții cu insuficiență hepatică severă, după administrarea dozei de încărcare în bolus de 80 mg de Esomeprazol SUN perfuzabil, administrarea unei doze de 4 mg/oră sub formă de perfuzie intravenoasă continuă timp de 71,5 ore poate fi suficientă (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, atunci când administrarea pe cale orală nu este posibilă

Pacienții cărora nu li se poate administra medicația pe cale orală, pot fi tratați pe cale parenterală o dată pe zi, ca parte a unui plan complet de tratament pentru BRGE (vezi dozele în tabelul de mai jos).

De obicei, administrarea tratamentului pe cale intravenoasă este de scurtă durată, iar trecerea la administrarea tratamentului pe cale orală trebuie efectuată cât mai repede posibil.

Dozele de esomeprazol recomandate pentru administrarea intravenoasă

Grupa de vârstă	Tratamentul esofagitei ulcerative de reflux	Tratamentul simptomatic al BRGE
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 prepararea soluției reconstituite, vezi pct. 6.6.

Injecție

Doza de 40 mg

5 ml din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrați sub formă de injecție intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de cel puțin 3 minute.

Doza de 20 mg

2,5 ml sau jumătate din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrați sub formă de injecție intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de cel puțin 3 minute. Orice soluție rămasă trebuie aruncată.

Doza de 10 mg

1,25 ml din soluția reconstituită (8 mg/ml) trebuie administrați sub formă de injecție intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de cel puțin 3 minute. Orice soluție rămasă trebuie aruncată.

Perfuzie

Doza de 40 mg

Soluția reconstituită trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de 10 până la 30 minute.

Doza de 20 mg

Jumătate din soluția reconstituită trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de 10 până la 30 minute. Orice soluție rămasă trebuie aruncată.

Doza de 10 mg

Un sfert din soluția reconstituită trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă, de-a lungul unei perioade de timp de 10 până la 30 minute. Orice soluție rămasă trebuie aruncată.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la alte substitute de benzimidazoli sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

Infecții gastrointestinale

Tratamentul cu inhibitori al pompei de protoni poate conduce la un risc ușor crescut de infecții gastrointestinale, de exemplu cu *Salmonella* și *Campylobacter* (vezi pct. 5.1).

Absorbția vitaminei B12

Esomeprazol, la fel ca toate medicamentele blocante ale acidității, poate reduce absorbția vitaminei B12 (cianocobalamină), din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie avut în vedere în cazul terapiei de lungă durată la pacienți cu depozite corporale reduse sau factori de risc pentru o absorbție redusă a vitaminei B12.

Hipomagneziemie

S-au raportat cazuri de hipomagneziemie severă la pacienții cărora li s-au administrat inhibitori ai pompei de protoni (IPP), cum este esomeprazolul, timp de cel puțin trei luni și, în cele mai multe cazuri, timp de un an. Pot apărea manifestări grave de hipomagneziemie, cum sunt fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar acestea pot debuta insidios și pot fi ignorate. La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagneziemia s-a ameliorat după tratamentul de substituție cu magneziu și încetarea administrării IPP. La pacienții la care se anticipează un tratament prelungit sau cărora li se administrează IPP în asociere cu digoxină sau cu medicamente care pot cauza hipomagneziemie (de exemplu diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare determinarea concentrațiilor de magneziu înaintea începerii tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii pompei de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, în special la nivelul zonelor pielii expuse la soare și dacă sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite imediat asistență medicală și profesionistul din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere încetarea tratamentului cu esomeprazol. LECS după un tratament anterior cu un inhibitor al pompei de protoni poate crește riscul de LECS cu alți inhibitori ai pompei de protoni.

Riscul de fracturi

Inhibitorii pompei de protoni, în special atunci când sunt utilizați în doze mari și pe perioade de timp prelungite (mai mult de 1 an), pot determina o creștere moderată a riscului fracturilor la nivelul șoldului, al articulației mâinii și al coloanei vertebrale, predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale sugerează faptul că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul general de fracturi cu 10-40%. Această creștere poate fi parțial cauzată de alți factori de risc. Pacienților cu risc de osteoporoză trebuie să li se acorde asistență medicală conform ghidurilor clinice curente și trebuie să li se administreze un aport adecvat de vitamină D și calciu.

Asocierea cu alte medicamente

Administrarea concomitentă a esomeprazolului cu atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă asocierea atazanavirului cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă în combinație cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg, cu ritonavir 100 mg; nu se va depăși doza de 20 mg de esomeprazol.

Esomeprazolul este un inhibitor al CYP2C19. La începerea sau încheierea tratamentului cu esomeprazol, trebuie avută în vedere posibilitatea interacțiunilor cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C19. Este observată o interacțiune între clopidogrel și esomeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă de esomeprazol și clopidogrel.

Interferența cu analize de laborator

Creșterea valorilor cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumori neuroendocrine. Pentru a evita interferența, tratamentul cu esomeprazol trebuie întrerupt cu cel puțin 5 zile înaintea evaluării CgA (vezi pct. 5.1). Dacă valorile CgA și ale gastrinei nu au revenit la intervalul de referință după determinarea inițială, evaluările trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitor al pompei de protoni.

Acest medicament conține sodiu 0,74 mmol (sau 17 mg) per doză zilnică maximă de esomeprazol, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efecte ale esomeprazolului asupra farmacocineticii altor medicamente

Inhibitori de protează

S-a raportat că omeprazolul interacționează cu unii inhibitori de protează. Importanța clinică și mecanismele aflate în spatele acestor interacțiuni raportate nu sunt întotdeauna cunoscute. Creșterea pH-ului gastric în cursul tratamentului cu omeprazol poate modifica absorbția inhibitorilor de protează. Alte posibile mecanisme de interacțiune sunt prin inhibarea CYP2C19.

Pentru atazanavir și nelfinavir au fost raportate concentrații serice scăzute în cazul administrării concomitente cu omeprazolul, administrarea concomitentă nefiind recomandată. Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) și atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat o reducere semnificativă a expunerii la atazanavir (o scădere cu aproximativ 75% a ASC, C_{max} și C_{min}). Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazolului asupra expunerii la atazanavir. Administrarea concomitentă de omeprazol (20 mg o dată pe zi) și atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat o reducere de aproximativ 30% a expunerii la atazanavir, comparativ cu expunerea observată în cazul administrării de atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi, fără omeprazol 20 mg o dată pe zi. Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) a redus valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{min} pentru nelfinavir cu 36-39%, în timp ce valorile medii ale ASC, C_{max} și C_{min} pentru metabolitul activ farmacologic M8 au fost reduse cu 75-92%. Din cauza efectelor farmacodinamice și proprietăților farmacocinetice ale omeprazolului și esomeprazolului, administrarea concomitentă de esomeprazol și atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4), iar administrarea concomitentă de esomeprazol și nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Pentru saquinavir (administrat concomitent cu ritonavir) au fost raportate concentrații serice crescute (80-100%) în cursul tratamentului concomitent cu omeprazol (40 mg o dată pe zi). Tratamentul cu omeprazol 20 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la darunavir (administrat concomitent cu ritonavir) și amprenavir (administrat concomitent cu ritonavir). Tratamentul cu omeprazol 20 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la amprenavir (administrat sau nu concomitent cu ritonavir). Tratamentul cu omeprazol 40 mg o dată pe zi nu a avut niciun efect asupra expunerii la lopinavir (administrat concomitent cu ritonavir).

Metotrexat

Atunci când este administrat împreună cu IPP, s-au raportat creșteri ale nivelului de metotrexat la unii pacienți. În cazul administrării unei doze mari de metotrexat, trebuie avută în vedere întreruperea temporară a tratamentului cu esomeprazol.

Tacrolimus

În cazul administrării concomitente de esomeprazol, s-a raportat creșterea concentrațiilor serice ale tacrolimusului. Trebuie efectuată o monitorizare susținută a concentrațiilor de tacrolimus, precum și a funcției renale (clearance-ul creatininei) și, la nevoie, trebuie ajustată doza de tacrolimus.

Medicamente cu absorbție dependentă de pH

Scăderea acidității gastrice în timpul tratamentului cu omeprazol și alți IPP, poate crește sau scădea absorbția medicamentelor cu absorbție dependentă de pH-ul gastric. La fel ca în cazul altor medicamente care scad aciditatea intragastrică, absorbția medicamentelor precum ketoconazol, itraconazol și erlotinib poate scădea și absorbția de digoxină poate crește în timpul tratamentului cu esomeprazol. Tratamentul simultan cu omeprazol (20 mg pe zi) și digoxină la subiecții sănătoși a crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10% (până la 30% la doi din zece subiecți). Toxicitatea digoxinei a fost raportată rar. Cu toate acestea, se recomandă precauție atunci când esomeprazolul este administrat în doze mari la pacienți vârstnici. Monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie apoi susținută.

Medicamente metabolizate de către citocromul CYP2C19

Esomeprazolul inhibă CYP2C19, enzima principală implicată în metabolizarea esomeprazolului. Prin urmare, când esomeprazolul este administrat concomitent cu medicamente metabolizate de către citocromul CYP2C19, cum sunt diazepam, citalopram, imipramină, clomipramină, fenitoină etc., concentrațiile plasmatiche ale acestor medicamente pot crește și poate fi necesară o reducere a dozei. Nu au fost efectuate studii *in vivo* pentru observarea interacțiunii medicamentoase în cazul unui regim de administrare intravenoasă a unei doze crescute (80 mg + 8 mg/oră). Efectul esomeprazolului asupra medicamentelor metabolizate de citocromul CYP2C19 poate fi mai pronunțat în timpul acestui regim de administrare, iar pacienții trebuie să fie monitorizați cu atenție în timpul perioadei de 3 zile de administrare intravenoasă a tratamentului, pentru depistarea reacțiilor adverse.

Diazepam

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

Fenitoină

Administrarea concomitentă, pe cale orală, de esomeprazol 40 mg și fenitoină a determinat o creștere cu 13% a concentrațiilor plasmatiche minime ale fenitoinii la pacienții epileptici. Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche ale fenitoinii când tratamentul cu esomeprazol este început sau întrerupt.

Voriconazol

Omeprazolul (40 mg o dată pe zi) a crescut C_{max} și ASC_t pentru voriconazol (un substrat al CYP2C19) cu 15% și, respectiv, 41%.

Cilostazol

Omeprazolul, precum și esomeprazolul se comportă ca inhibitori ai CYP2C19. Omeprazolul administrat în doze de 40 mg la subiecți sănătoși în cadrul unui studiu încrucișat, a determinat

creșterea C_{max} și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, 26%, iar pentru unul dintre metaboliții săi activi cu 29% și, respectiv, 69%.

Cisapridă

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă, pe cale orală, de esomeprazol 40 mg și 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 mai fost observată atunci când cisaprida s-a administrat concomitent cu esomeprazolul.

Warfarină

Într-un studiu clinic, administrarea concomitentă, pe cale orală, de esomeprazol 40 mg la pacienții tratați cu warfarină a evidențiat că timpii de coagulare au fost în limitele acceptate. Cu toate acestea, după punerea pe piață a esomeprazolului cu administrare orală, au fost raportate câteva cazuri izolate de creștere semnificativă clinic a INR, în timpul tratamentului concomitent. Se recomandă monitorizare când se începe sau întrerupe tratamentul concomitent cu esomeprazol în timpul tratamentului cu warfarină sau alți derivați de cumarină.

Clopidogrel

Rezultatele studiilor efectuate pe subiecți sănătoși au indicat o interacțiune farmacocinetică (FC)/farmacodinamică (FD) între clopidogrel (300 mg doză de încărcare/75 mg doză zilnică de întreținere) și esomeprazol (40 mg zilnic pe cale orală), ducând la o expunere scăzută la metabolitul activ al clopidogrelului cu o medie de 40% și rezultând în scăderea inhibării maxime a agregării plachetare (indusă de ADP) cu o medie de 14%.

La administrarea clopidogrelului concomitent cu o doză fixă de esomeprazol de 20 mg + ASA 81 mg, comparativ cu clopidogrel în monoterapie în cadrul unui studiu la subiecți sănătoși, a existat o scădere a expunerii cu aproape 40% a metabolitului activ al clopidogrelului. Cu toate acestea, nivelurile maxime de inhibare a agregării plachetare (indusă de ADP) la acești subiecți au fost aceleași pentru grupurile de tratament cu clopidogrel și cu clopidogrel + (esomeprazol + ASA) în asociere.

În studiile observaționale, precum și în studiile clinice, au fost raportate date inconsecvente cu privire la implicațiile clinice ale unei interacțiuni FC/FD a esomeprazolului, în ceea ce privește evenimente cardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă de clopidogrel.

Medicamente investigate fără interacțiuni relevante din punct de vedere clinic

Amoxicilină sau chinidină

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

Naproxen sau rofecoxib

Studiile care evaluează administrarea concomitentă de esomeprazol și naproxen sau rofecoxib nu au identificat interacțiuni farmacocinetice relevante din punct de vedere clinic în timpul studiilor pe termen scurt.

Efecte ale altor medicamente asupra parametrilor farmacocinetici ai esomeprazolului

Medicamentele care inhibă CYP2C19 și/sau CYP3A4

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

Medicamentele care induc CYP2C19 și/sau CYP3A4

Medicamentele cunoscute pentru inducerea CYP2C19 sau CYP3A4 sau ambelor (precum rifampicina și sunătoare) pot determina concentrații serice scăzute de esomeprazol prin accelerarea metabolizării esomeprazolului.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu sunt disponibile suficiente date clinice cu privire la expunerea la esomeprazol în timpul sarcinii. Datele din studiile epidemiologice privind administrarea unui amestec racemic de omeprazol la un număr mare de sarcini expuse nu au evidențiat efecte malformative sau fetotoxice. Studiile la animale cu esomeprazol nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embriofetale. Studiile la animale cu amestecul racemic nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, nașterii sau dezvoltării postnatale. Trebuie manifestată precauție în cazul prescrierii de esomeprazol la femeile gravide.

Conform unui număr moderat de date (între 300 și 1000 de rezultate obținute din sarcini) privind femeile gravide nu s-au evidențiat efecte malformative sau efecte toxice fetoneonatale ale esomeprazolului.

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

Alăptare

Nu se cunoaște dacă esomeprazolul se excretă în laptele uman, nu sunt disponibile suficiente date clinice cu privire la efectele esomeprazolului asupra nou-născuților/sugarilor. Esomeprazolul nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

Fertilitatea

Studiile la animale cu amestecul racemic de omeprazol administrat pe cale orală nu au indicat efecte asupra fertilității.

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

Esomeprazolul are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Au fost raportate reacții adverse cum sunt amețeala (mai puțin frecventă) și vederea încețoșată (mai puțin frecventă) (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, 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 reacțiile adverse raportate cel mai frecvent în studiile clinice (precum și în urma utilizării după punerea pe piață). În plus, profilul de siguranță este similar pentru diferitele forme farmaceutice, indicații de tratament, grupe de vârstă și grupe de pacienți. Nu au fost observate reacții adverse legate de doză.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următoarele reacții adverse la medicament au fost identificate sau suspectate în programele de studii clinice pentru esomeprazol administrat pe cale orală sau intravenoasă și după punerea pe piață a medicamentului administrat pe cale orală. Reacțiile sunt clasificate în funcție de frecvență (foarte frecvente $\geq 1/10$; frecvente $\geq 1/100$ și $< 1/100$; mai puțin frecvente $\geq 1/1000$ și $< 1/1000$; rare $\geq 1/10000$ și

<1/1000, foarte rare <1/10000), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatic	Rare	Leucopenie, trombocitopenie
	Foarte rare	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem și reacție anafilactică/șoc
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente	Edem periferic
	Rare	Hiponatremie
	Frecvență necunoscută	Hipomagneziemie. (vezi pct. 4.4); hipomagneziemia severă se poate corela cu hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi de asemenea asociată cu hipokaliemie.
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente	Insomnie
	Rare	Agitație, confuzie, depresie
	Foarte rare	Agresivitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee
	Mai puțin frecvente	Amețeli, parestezie, somnolență
	Rare	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare	Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipi ai glandelor fundice (benigni)
	Mai puțin frecvente	Xerostomie
	Rare	Stomatită, candidoză gastro-intestinală
	Frecvență necunoscută	Colită microscopică
Tulburări hepatobiliare	Mai puțin frecvente	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
	Rare	Hepatită cu sau fără icter
	Foarte rare	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu afecțiune hepatică preexistentă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Reacții la nivelul locului de administrare*
	Mai puțin frecvente	Dermatită, prurit, erupție cutanată, urticarie
	Rare	Alopecie, fotosensibilitate
	Foarte rare	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)
	Frecvență	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacție adversă
	necunoscută	pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente	Fractură la nivelul șoldului, articulației mâinii sau coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4)
	Rare	Artralgie, mialgie
	Foarte rare	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	Foarte rare	Nefrită interstițială: la unii pacienți a fost raportată concomitent insuficiență renală
Tulburări ale aparatului genital și sânului	Foarte rare	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare	Maleză, hipersudorație

* Reacțiile la nivelul locului de administrare au fost observate în mod special în cadrul unui studiu cu expunere la doză crescută administrată pe o perioadă de timp de 3 zile (72 ore) (vezi pct. 5.3).

Afectarea ireversibilă a vederii a fost raportată în cazuri izolate, la pacienții cu afecțiuni în stare critică și cărora li s-a administrat omeprazol (amestecul racemic) sub formă de injecție intravenoasă, în special la doze crescute, dar nu a fost stabilită o relație cauzală.

Copii și adolescenți

S-a efectuat un studiu randomizat, deschis, multinațional, pentru evaluarea farmacocineticii dozelor intravenoase unice de esomeprazol, repetate timp de 4 zile, la copiii și adolescenții cu vârsta cuprinsă între 0 și 18 ani (vezi pct. 5.2). A fost inclus un număr total de 57 pacienți (8 copii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani) pentru evaluarea siguranței de utilizare a medicamentului la copii și adolescenți. Rezultatele privind evaluarea siguranței de utilizare a medicamentului la copii și adolescenți sunt consecvente cu profilul de siguranță cunoscut al esomeprazolului și nu au fost identificate noi semnale de alarmă privind siguranța.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro/>.

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: adr@anm.ro.

Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

4.9 Supradozaj

Există o experiență foarte limitată referitoare la supradozajul intenționat. Simptomele descrise în legătură cu doza de 280 mg administrată pe cale orală au fost simptome gastro-intestinale și slăbiciune. Nu au fost raportate reacții adverse la dozele unice de 80 mg de esomeprazol administrate pe cale orală și la dozele de 308 mg de esomeprazol administrate pe cale intravenoasă într-un interval de timp de 24 ore. Nu se cunoaște un antidot specific. Eesomeprazolul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatiche și, ca urmare, nu este ușor 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 tulburări de aciditate, inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02B C05

Esomeprazol 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 convertit în forma activă în mediul puternic acid din canaliculii secretorii ai celulei parietale, unde inhibă enzima ATP-ază H^+K^+ , enzimă care reprezintă pompa de acid, și inhibă atât secreția acidă bazală, cât și secreția acidă provocată.

Efecte farmacodinamice

După 5 zile de administrare orală a unor doze de esomeprazol 20 mg și 40 mg, s-a menținut un pH gastric peste 4 pentru un timp mediu de 13 ore și, respectiv, 17 ore pe durata de 24 ore la pacienții cu BRGE simptomatică. Efectul este similar, indiferent dacă esomeprazolul este administrat pe cale orală sau pe cale intravenoasă.

Utilizând ASC ca parametru înlocuitor pentru concentrația plasmatică, s-a evidențiat o relație între inhibarea secreției acide și expunere, ulterior administrării pe cale orală a esomeprazolului.

În timpul administrării intravenoase în bolus a dozei de încărcare de esomeprazol 80 mg de-a lungul unei perioade de timp de 30 minute, urmată de o perfuzie intravenoasă continuă de 8 mg/oră timp de 23,5 ore, s-a menținut un pH gastric peste 4 și peste 6 pentru un timp mediu de 21 ore și, respectiv, de 11-13 ore, pe durata a 24 ore la subiecții sănătoși.

Vindecarea esofagitei de reflux prin administrarea unei doze de esomeprazol 40 mg apare la aproximativ 78% dintre pacienți după 4 săptămâni și la 93% dintre pacienți după 8 săptămâni de tratament administrat pe cale orală.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, pacienții cu sângerare confirmată endoscopic asociată unui ulcer peptic, clasificată ca Forrest Ia, Ib, IIa sau IIb (9%, 43%, 38% și, respectiv, 10%) au fost randomizați pentru a li se administra esomeprazol soluție perfuzabilă (n=375) sau placebo (n=389). În urma hemostazei endoscopice, pacienții au primit fie esomeprazol 80 mg sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute, urmată de o perfuzie continuă de 8 mg pe oră, sau placebo timp de 72 ore. După perioada inițială de 72 ore, la toți pacienții s-a administrat esomeprazol 40 mg pe cale orală în regim deschis, timp de 27 zile, pentru supresia secreției acide. Rata de reparație a sângerării în interval de 3 zile a fost de 5,9% pentru grupul tratat cu esomeprazol, comparativ cu 10,3% pentru grupul tratat cu placebo. La 30 zile de la finalizarea tratamentului, reparația sângerării pentru grupul tratat cu esomeprazol față de grupul tratat cu placebo a fost de 7,7% comparativ cu 13,6%.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește ca răspuns la scăderea secreției acide. De asemenea, CgA crește din cauza acidității gastrice scăzute. Creșterea nivelului CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumori neuroendocrine.

Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie încetat cu 5 zile până la 2 săptămâni anterior determinărilor CgA. Acest lucru va permite revenirea

valorilor CgA, care ar putea fi fals crescute ca urmare a unui tratament cu IPP, în intervalul de referință.

În timpul tratamentului de lungă durată cu esomeprazol administrat pe cale orală, atât la copii, cât și la adulți s-a observat o creștere a numărului de celule enterocromafine în relație cu creșterea concentrațiilor serice de gastrină. Aceste descoperiri nu sunt considerate a avea semnificație 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 prin orice metode, inclusiv inhibitorii pompei de protoni, crește numărul bacteriilor prezente în mod normal în tractul gastrointestinal. Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate conduce la un risc ușor crescut de infecții gastro-intestinale, de exemplu cu *Salmonella* și *Campylobacter* și, în cazul pacienților spitalizați, posibil de asemenea cu *Clostridium difficile*.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu controlat cu placebo (98 pacienți cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 luni) au fost evaluate eficacitatea și siguranța la pacienții cu semne și simptome de BRGE. S-a administrat esomeprazol 1 mg/kg o dată pe zi, pe cale orală, timp de 2 săptămâni (faza în regim deschis), fiind inclus un număr de 80 pacienți pentru o durată suplimentară de 4 săptămâni (faza în regim dublu-orb cu retragere a tratamentului). Nu s-a înregistrat o diferență semnificativă statistic în grupul de tratament cu esomeprazol comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar, la întreruperea tratamentului ca urmare a agravării simptomelor.

În cadrul unui studiu controlat cu placebo (52 pacienți cu vârsta <1 lună) au fost evaluate eficacitatea și siguranța la pacienții cu simptome de BRGE. Esomeprazol 0,5 mg/kg o dată pe zi a fost administrat pe cale orală, pe o perioadă de timp de minimum 10 zile. Nu s-a înregistrat o diferență semnificativă statistic în grupul de tratament cu esomeprazol comparativ cu placebo în ceea ce privește criteriul final de evaluare primar sau o schimbare a frecvenței incidenței simptomelor de BRGE față de frecvența de referință.

Rezultatele studiilor pediatrice arată faptul că esomeprazol 0,5 mg/kg și 1,0 mg/kg administrat copiilor cu vârsta <1 lună și, respectiv, copiilor cu vârsta cuprinsă între 1 și 11 luni, a redus procentajul timpului mediu de menținere a pH-ului intraesofagian <4.

Profilul de siguranță s-a dovedit a fi similar cu cel observat în cazul adulților.

Într-un studiu efectuat la copii și adolescenți cu BRGE (vârsta <1 până la 17 ani) la care s-a administrat tratament cu IPP pe termen lung, 61% dintre copii au dezvoltat grade minore de hiperplazie a celulelor ECL, fără semnificație clinică cunoscută și fără dezvoltarea gastritei atrofice sau a tumorilor carcinoide.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

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

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, care răspunde de formarea metaboliților hidroxil și desmetil ai esomeprazolului. Restul depinde de o altă izoformă specifică, CYP3A4, responsabilă pentru formarea esomeprazol sulfonei, principalul metabolit prezent în plasmă.

Eliminare

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

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.

Esomeprazolul 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 compusul de bază se regăsește în urină.

Liniaritate/Non-liniaritate

Aria de sub curba concentrației plasmatice (ASC) în funcție de timp crește după administrări repetate de esomeprazol. Această creștere este dependentă de doză și relevă o relație non-liniară între doză și 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.

Ulterior administrării repetate, sub formă de injecții intravenoase, a dozelor de 40 mg, valoarea medie a concentrației plasmatice maxime a medicamentului este de aproximativ 13,6 micromoli/l. Valoarea medie a concentrației plasmatice maxime a medicamentului după administrarea pe cale orală a dozelor corespunzătoare este de aproximativ 4,6 micromoli/l. O creștere mai mică (de aproximativ 30%) a valorii ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp poate fi observată după administrarea pe cale intravenoasă, comparativ cu administrarea pe cale orală. S-a înregistrat o creștere dependentă de doză a valorii ariei de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp, după administrarea de esomeprazol sub formă de perfuzie cu durată de 30 minute (40 mg, 80 mg sau 120 mg), urmată de o perfuzie continuă (4 mg/oră sau 8 mg/oră) timp de 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 acești indivizi, metabolizarea esomeprazolului este probabil catalizată, în principal, de către CYP3A4. După administrarea repetată de doze unice zilnice de esomeprazol 40 mg pe cale orală, expunerea totală medie a fost cu aproximativ 100% mai mare la metabolizatorii lenți decât la subiecții cu enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatorii extensivi). Media concentrațiilor plasmatice maxime a înregistrat o creștere cu aproximativ 60%. Diferențe similare au fost observate în cazul administrării pe cale intravenoasă de esomeprazol. Aceste aspecte nu au nicio implicație în ceea ce privește dozajul esomeprazolului.

Sex

După o doză unică de esomeprazol 40 mg administrată pe cale orală, expunerea totală medie 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 în cazul administrării esomeprazolului pe cale intravenoasă. Aceste aspecte nu au nicio implicație în ceea ce privește dozajul 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 expunerii totale a esomeprazolului. Ca urmare, nu trebuie depășită o doză maximă de 20 mg la pacienții cu BRGE cu disfuncție severă. Pentru pacienții cu ulcere hemoragice și insuficiență hepatică severă, după administrarea dozei inițiale în bolus de 80 mg, administrarea unei doze de 4 mg/oră sub formă de perfuzie intravenoasă continuă timp de 71,5 ore poate fi suficientă.

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 compusului de bază, nu se așteaptă ca metabolizarea esomeprazolului să fie modificată la pacienții cu insuficiență renală.

Vârstnici

Metabolizarea esomeprazolului nu s-a modificat semnificativ la subiecții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 71-80 ani).

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu randomizat, deschis, multinațional, cu doză repetată, esomeprazolul a fost administrat ca doză unică, sub formă de injecție cu durata de 3 minute, timp de patru zile. Studiul a inclus un număr total de 59 pacienți 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 finalizat studiul și au ajuns în etapa de evaluare a farmacocineticii esomeprazolului.

Tabelul de mai jos descrie expunerea sistemică la esomeprazol după administrarea medicamentului pe cale intravenoasă, sub formă de injecție cu durata de 3 minute, la pacienții copii și adolescenți și la subiecții adulți sănătoși. Valorile din tabel reprezintă mediile geometrice (intervalul). Doza de încărcare de 20 mg, pentru adulți, a fost administrată sub formă de perfuzie cu durata de 30 minute. Valoarea $C_{ss, max}$ a fost măsurată la un interval de timp de 5 minute după administrarea dozei, pentru toate grupele de copii și adolescenți, și la un interval de timp de 7 minute după administrarea dozei la adulții care au primit doză de 40 mg și după încetarea perfuziei la administrarea dozei de 20 mg la adulți.

Grupa de vârstă	Grupă de dozaj	ASC ($\mu\text{mol}\cdot\text{oră/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 lună*	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)
	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
6-11 ani	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	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 grupa de vârstă de la 0 la 1 lună a fost definit ca pacient cu vârstă corectată de ≥ 32 săptămâni complete și < 44 săptămâni complete, unde vârsta corectată reprezintă suma vârstei gestaționale și a vârstei după naștere, exprimată în săptămâni complete. Un pacient din grupa de vârstă de la 1 la 11 luni a avut vârsta corectată de ≥ 44 săptămâni complete.

** Doi pacienți au fost excluși din studiu, 1 dintre ei fiind, cel mai probabil, un metabolizator lent al citocromului CYP2C19, iar 1 deoarece se afla în tratament concomitent cu un inhibitor al enzimei CYP3A4.

Previziunile bazate pe modelele matematice indică faptul că valoarea $C_{ss, max}$ după administrarea pe cale intravenoasă de esomeprazol sub formă de doză de încărcare în bolus cu durata de 10 minute, 20 minute și 30 minute, va fi redusă în medie cu 37% până la 49%, cu 54% până la 66%, respectiv cu 61% până la 72%, pentru toate grupele de vârstă și dozaj, comparativ cu administrarea dozei sub formă de injecție intravenoasă cu durata 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, carcinogenitatea, toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltării. Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori de expunere similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele:

Studiile privind carcinogenitatea orală la șobolan tratat cu amestec racemic au evidențiat hiperplazia celulelor enterocromafine gastrice și apariția de tumori carcinoide. Aceste efecte gastrice 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 cadrul programului non-clinic pentru forma farmaceutică intravenoasă aesomeprazolului, nu au fost înregistrate evenimente de hiperreactivitate a vaselor de sânge, însă s-a raportat o ușoară reacție inflamatorie a țesutului la locul injecției, după injecția 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

18 luni

Perioada de valabilitate după reconstituire

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru 12 ore, la temperatura de 30°C. Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, timpul de păstrare al produsului în uz și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și, de regulă, nu trebuie să depășească 24 ore la 2-8°C, cu excepția cazului în care reconstituirea s-a realizat în condiții controlate și aseptice.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

5 ml în flacon tubular din sticlă incoloră de tip I cu dop gri din cauciuc și capsă detașabilă gri din aluminiu.

Mărimea ambalajului: 1 flacon, 1x10 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 pentru depistarea materiilor sub formă de particule și a modificărilor de culoare înainte de administrare. Trebuie utilizate numai soluții limpezi. Soluția are pH-ul de 9,00-11,00. Osmolalitatea este între 300 și 350 mOsm. Exclusiv pentru o singură utilizare.

Dacă nu se va utiliza întreaga cantitate de soluție reconstituită, cantitatea de soluție rămasă neutilizată trebuie eliminată în conformitate cu reglementările locale.

Injecție de 40 mg

Soluția injectabilă pentru administrare intravenoasă (8 mg/ml) se obține dizolvând conținutul flaconului de esomeprazol 40 mg în 5 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9%.

Soluția injectabilă reconstituită este limpede și incoloră până la galben foarte deschis.

Perfuzie de 40 mg

Soluția perfuzabilă se obține dizolvând conținutul unui singur flacon de esomeprazol 40 mg în până la 100 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru administrare intravenoasă.

Soluția perfuzabilă reconstituită este limpede și incoloră până la galben foarte deschis.

Perfuzie de 80 mg

Soluția perfuzabilă se obține dizolvând conținutul a două flacoane de esomeprazol 40 mg în până la 100 ml de soluție de clorură de sodiu 0,9% pentru administrare intravenoasă.

Soluția perfuzabilă reconstituită este limpede și incoloră până la galben foarte deschis.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Olanda

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14091/2021/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRII SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Septembrie 2021

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2021