

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Emanera 20 mg capsule gastrorezistente

Emanera 40 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Emanera 20 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține esomeprazol 20 mg (sub formă de magneziu dihidrat).

Emanera 40 mg capsule gastrorezistente

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține 40 mg esomeprazol (sub formă de magneziu dihidrat).

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

	capsule gastrorezistente 20 mg	capsule gastrorezistente 40 mg
zahăr	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă.

<20 mg>:

Corpul și capacul capsulei sunt de culoare roz deschis. Conținutul capsulei este format din pelete de culoare albă până la aproape albă.

<40 mg>:

Corpul și capacul capsulei sunt de culoare roz închis. Conținutul capsulei este format din pelete de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Emanera capsule este indicat la adulți pentru:

#### **Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE):**

- tratamentul esofagitei erozive de reflux;
- tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită vindecată, pentru prevenirea recidivei;
- tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE).

#### **În asociere cu o schemă terapeutică antibacteriană adecvată pentru eradicarea *Helicobacter pylori* și:**

- vindecarea ulcerului duodenal asociat infecției cu *Helicobacter pylori*;
- prevenirea recidivelor ulcerelor gastro-duodenale la pacienții cu ulcere asociate infecției cu *Helicobacter pylori*.

**Pacienții care necesită terapie continuă cu AINS:**

- vindecarea ulcerelor gastrice asociate tratamentului cu AINS;
- prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc.

**Tratamentul de lungă durată, după prevenirea resângerărilor din ulcerele gastro-duodenale indusă prin administrare i.v.**

**Tratamentul sindromului Zollinger Ellison**

Emanera este indicată la adolescenți cu vârsta peste 12 ani pentru:

**Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE):**

- tratamentul esofagitei erozive de reflux;
- tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită vindecată, pentru prevenirea recidivei;
- tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE)

**În asociere cu alte antibiotice pentru tratamentul ulcerului duodenal determinat de *Helicobacter pylori*.**

**4.2 Doze și mod de administrare**

Doze

Adulți

**Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE):**

- *tratamentul esofagitei erozive de reflux*  
40 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni  
Se recomandă un tratament adițional de 4 săptămâni pentru pacienții la care esofagita nu a fost vindecată sau care au simptome persistente.
- *tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită vindecată, pentru prevenirea recidivei*  
20 mg o dată pe zi.
- *tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE)*  
20 mg o dată pe zi, la pacienții fără esofagită. Dacă nu s-a obținut controlul simptomelor după 4 săptămâni, pacientul trebuie investigat suplimentar. După ce simptomele s-au ameliorat, un control al simptomelor ulterioare poate fi obținut utilizând 20 mg pe zi. La adulți, poate fi utilizată la cerere o schemă de administrare cu 20 mg pe zi, la nevoie. La pacienții tratați cu AINS cu risc de a dezvolta ulcere gastrice și duodenale, controlul simptomelor ulterioare utilizând o schemă de administrare la cerere nu este recomandată.

**În asociere cu o schemă terapeutică antibacteriană adecvată pentru eradicarea *Helicobacter pylori* și:**

- *vindecarea ulcerului duodenal asociat infecției cu *Helicobacter pylori**
- *prevenirea recurenței ulcerelor gastro-duodenale la pacienții cu ulcere asociate infecției cu *Helicobacter pylori**  
20 mg Emanera cu 1 g amoxicilină și 500 mg claritromicină, toate de două ori pe zi timp de 7 zile.

**Pacienți care necesită tratament continuu cu AINS**

- *Vindecarea ulcerelor gastrice asociate tratamentului cu AINS*  
Doza uzuală este de 20 mg o dată pe zi. Durata tratamentului este de 4-8 săptămâni.
- *Prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc*  
20 mg o dată pe zi.

**Tratamentul de lungă durată, după prevenirea resângerărilor din ulcerele gastro-duodenale, indusă prin administrare i.v.**

40 mg o dată pe zi, timp de 4 săptămâni de la prevenirea resângerărilor din ulcerele gastro-duodenale indusă prin administrare i.v.

**Tratament sindromului Zollinger Ellison**

Doza inițială recomandată este de 40 mg Emanera, de două ori pe zi. Ulterior, doza trebuie ajustată individual și tratamentul continuat atâta timp cât este indicat clinic. În funcție de datele clinice disponibile, majoritatea pacienților pot fi controlați cu doze cuprinse între 80 și 160 mgesomeprazol zilnic. Cu doze peste 80 mg pe zi, doza trebuie divizată și administrată de două ori pe zi.

Grupe speciale de pacienți

*Insuficiență renală*

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

*Insuficiență hepatică*

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 maximă de 20 mg Emanera comprimate (vezi pct. 5.2).

*Vârstnici*

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici.

**Copii și adolescenți**

Adolescenți cu vârsta peste 12 ani

*Boala de reflux gastro-esofagian (BRGE)*

- tratamentul esofagitei erozive de reflux: 40 mg o dată pe zi timp de 4 săptămâni. Se recomandă un tratament suplimentar de 4 săptămâni pentru pacienții la care esofagita nu a fost vindecată sau care au simptome persistente.
  - tratamentul pe termen lung al pacienților cu esofagită vindecată pentru prevenirea recurenței 20 mg o dată pe zi.
  - tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE): 20 mg o dată pe zi, la pacienții fără esofagită.
- Dacă nu s-a obținut controlul simptomelor după 4 săptămâni, pacientul trebuie investigat suplimentar. După ce simptomele s-au ameliorat, un control al simptomelor ulterioare poate fi obținut utilizând 20 mg pe zi.

**Tratamentul ulcerului duodenal cauzat de infecția cu *Helicobacter pylori***

Atunci când se alege o schemă de terapie asociată, trebuie luate în considerare ghidurile oficiale naționale, regionale și locale cu privire la rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai frecvent 7 zile dar uneori de până la 14 zile) și utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene. Tratamentul trebuie supervizat de un medic specialist.

Dozele recomandate sunt:

Greutate	Doze
30 - 40 kg	Tratament asociat cu două antibiotice: Emanera 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritromicină 7,5 mg/kg greutate corporală, fiecare administrat de două ori pe zi, timp de o săptămână.

> 40 kg	Tratament asociat cu două antibiotice: Emanera 20 mg, amoxicilină 1 g și claritromicină 500 mg, fiecare administrat de două ori pe zi, timp de o săptămână.
---------	---

### **Copii cu vârsta sub 12 ani**

Emanera nu trebuie utilizat la copii cu vârsta mai mică de 12 ani, deoarece nu există date disponibile.

### Mod de administrare

Capsulele trebuie înghițite întregi, cu o cantitate de apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate. Nu înghițiți capsula desicantă din flacon.

Pentru pacienții cu dificultăți la înghițire, capsulele pot fi deschise și peletele pot fi dispersate în jumătate de pahar cu apă plată. Nu trebuie utilizate alte lichide, deoarece învelișul enteric se poate dizolva. Apa cu pelete se bea imediat sau în decurs de 30 de minute. Se clătește paharul cu jumătate de pahar cu apă și se bea. Peletele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Pentru pacienții care nu pot înghiți, capsulele pot fi deschise și peletele pot fi dispersate în apă plată și administrate printr-o sondă gastrică. Este important să se verifice cu atenție dimensiunile seringii și ale sondei înainte de utilizare.(vezi pct. 6.6).

Capsula desicantă din flacon nu este comestibilă și nu trebuie înghițită.

### **4.3 Contraindicații**

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

Administrarea concomitentă a esomeprazolului cu nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.5).

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

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

### Utilizarea pe termen lung

Pacienții cu tratament de lungă durată (în special cei tratați pentru mai mult de 1 an) trebuie monitorizați la intervale constante.

### Tratament la cerere

Pacienții cu tratament la cerere trebuie instruiți să se adreseze medicului dacă simptomele își modifică caracteristicile.

### *Eradicarea Helicobacter pylori*

Când se prescrie esomeprazol pentru eradicarea *Helicobacter pylori* trebuie avute în vedere interacțiunile posibile dintre toate componentele triplei terapii. Claritromicina este un inhibitor potent al enzimei CYP3A4 și contraindicațiile și interacțiunile medicamentoase ale claritromicinei trebuie avute în vedere când se utilizează terapia triplă la pacienții tratați concomitent cu alte medicamente metabolizate pe calea CYP3A4, cum este cisaprida.

### Infecții gastro-intestinale

Tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni poate duce la o ușoară creștere a riscului infecțiilor gastro-intestinale, cum sunt cele cu *Salmonella* și *Campylobacter* (vezi pct. 5.1).

### Absorbția vitaminei B12

Esomeprazolul, 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.

### *Hipomagnezemie*

S-a raportat apariția de hipomagnezemie severă la pacienții tratați cu medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP) precum esomeprazol, timp de cel puțin trei luni și în majoritatea cazurilor timp de un an. Pot apărea manifestări grave ale hipomagneziei, precum fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli, aritmii ventriculare, însă aceste manifestări pot avea un debut insidios și pot fi trecute cu vederea. La pacienții afectați, în majoritatea cazurilor, simptomele de hipomagnezemie s-au ameliorat după începerea tratamentului cu magneziu și încetarea administrării IPP.

În cazul pacienților la care se anticipează un tratament de lungă durată, sau al celor cărora li se administrează IPP împreună cu digoxină sau alte medicamente care pot determina apariția hipomagneziei (de exemplu diuretice), profesioniștii în domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere determinarea concentrației de magneziu înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic, în timpul tratamentului.

### Riscul de fractură

Administrarea de medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP), în special în doze mari și pe perioade îndelungate (peste 1 an) poate crește moderat riscul de fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală predominant la pacienții vârstnici sau la pacienții 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 fracturi. În anumite cazuri, respectiva creștere a riscului de fracturi este determinată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie tratați conform ghidurilor clinice curente și trebuie să beneficieze de un aport adecvat de vitamina D și calciu.

### Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni (IPP) este asociată cu cazuri foarte rare de lupus eritematos cutanat subacut (LECS). Dacă apar leziuni, în special în zonele expuse razelor solare, și sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze medicului, care trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu Emanera. Apariția LECS după un tratament anterior cu un PPI, poate crește riscul apariției LECS și cu alți IPP.

### Combinatii cu alte medicamente

Nu este recomandată administrarea concomitentă a esomeprazolului cu atazanavir (vezi pct. 4.5). Dacă se consideră că administrarea concomitentă a atazanavirului cu un inhibitor de pompă de protoni este inevitabilă, se recomandă o monitorizare clinică atentă în asociere cu o creștere a dozei de atazanavir până la 400 mg cu 100 mg ritonavir; doza de 20 mg esomeprazol nu trebuie depășită.

Esomeprazolul este un inhibitor CYP2C19. Când se începe sau se termină tratamentul cu esomeprazol, potențialul pentru interacțiuni cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C19 ar trebui luat în considerare.

A fost observată o interacțiune între clopidogrel și esomeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, utilizarea de esomeprazol și clopidogrel ar trebui să fie evitată.

Când esomeprazolul se prescrie în tratament la cerere, trebuie luate în considerare implicațiile asupra interacțiunilor cu alte medicamente, datorită fluctuațiilor concentrațiilor plasmatice ale esomeprazolului (vezi pct. 4.5).

### Interferența cu testele de laborator

Creșterea valorilor Cromatogramei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Emanera trebuie oprit temporar pentru cel puțin 5 zile înainte de evaluarea CgA. În cazul în care concentrațiile plasmatice de CgA și

gastrină nu s-au întors la nivelul de referință după determinarea inițială, testele trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitor al pompei de protoni.

Emanera conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a sucrazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### 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) cu atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a evidențiat o scădere cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir față de expunerea observată la administrarea atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi fără administrare de omeprazol 20 mg. Administrarea concomitentă a omeprazolului (40 mg) 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). Tratamentul cu omeprazol 20 mg nu a avut efect asupra expunerii la darunavir (administrat concomitent cu ritonavir) și amprenavir (administrat concomitent cu ritonavir). Tratamentul cu esomeprazol 20 mg o dată pe zi nu a avut efect asupra expunerii la amprenavir (cu sau fără administrare concomitentă de ritonavir). Tratamentul cu omeprazol 40 mg nu a avut efect asupra expunerii la lopinavir (administrat concomitent cu ritonavir).

###### *Metotrexat*

Atunci când este administrat împreună cu inhibitori de pompă de protoni (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 inhibitori ai pompei de protoni (IPP), poate determina scăderea sau creșterea absorbției medicamentelor cu o absorbție dependentă de pH-ul gastric. 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 esomeprazol 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. Acest lucru trebuie luat în considerare, în special, când se prescrie esomeprazol pentru tratamentul la cerere.

#### Diazepam

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

#### Fenitoina

Administrarea 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

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

#### Cilostazol

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

#### Cisapridă

La voluntarii sănătoși, administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol 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 QT observată după administrarea cisapridei în monoterapie nu a fost prelungită suplimentar când cisaprida s-a administrat concomitent cu esomeprazolul (vezi și pct. 4.4).

#### Warfarina

Administrarea concomitentă a 40 mg esomeprazol la pacienții tratați cu warfarină în cadrul unui studiu clinic, a arătat că timpii de coagulare se aflau în intervalul valorilor normale.

Totuși, după punerea pe piață a medicamentului, în timpul tratamentului concomitent, au fost raportate câteva cazuri izolate de INR crescut, semnificative clinic. Se recomandă monitorizarea pacienților la inițierea și întreruperea tratamentului concomitent cu esomeprazol, pe parcursul tratamentului cu warfarină sau cu alți derivați cumarinici.

#### Clopidogrel

Rezultatele din studiile clinice la indivizii sănătoși au evidențiat interacțiuni farmacocinetice (FC)/farmacodinamice (FD) între clopidogrel (300 mg ca doză de inițiere urmată de 75 mg/zi) și esomeprazol (40 mg zilnic pe cale orală) determinând scăderea expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului în medie cu 40% și o scădere a inhibării plachetare maxime (induse de ADP) cu 14% .

Într-un studiu clinic la indivizii sănătoși, expunerea la metabolitul activ al clopidogrelului a fost scăzută cu aproximativ 40% atunci când o combinație de doze fixe de 20 mg esomeprazol + acid acetilsalicilic (ASA) 81 mg a fost administrată împreună cu clopidogrel, comparativ cu clopidogrel

administrat singur. Cu toate acestea, valorile maxime de inhibiție a agregării pachetare (induse de ADP) la acești indivizi au fost similare în ambele grupuri.

În studiile observaționale și clinice au fost raportate date contradictorii cu privire la implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice/farmacodinamice în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de esomeprazol și clopidogrel trebuie să fie descurajată.

#### 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**

##### Inhibitorii CYP2C19 și/sau CYP3A4

Esomeprazolul este metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4. Administrarea concomitentă a esomeprazolului cu alt inhibitor al CYP3A4, claritromicina (500 mg de două ori pe zi), a determinat o dublare a expunerii (ASC) la esomeprazol. Administrarea concomitentă a esomeprazolului cu un inhibitor concomitent al CYP2C19 și CYP3A4 poate duce la o creștere mai mare decât dublul expunerii la esomeprazol. Inhibitorul CYP2C19 și CYP3A4, voriconazol, a crescut ASC pentru omeprazol cu 280%. Ajustarea dozei de esomeprazol nu este de obicei necesară în niciuna dintre aceste situații. Totuși, trebuie luată în considerare ajustarea dozelor în cazul pacienților cu insuficiență hepatică severă și în cazul indicației de tratament de lungă durată.

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

Substanțele active cunoscute ca inductoare ale CYP2C19 sau CYP3A4 sau ale ambelor (cum sunt rifampicina și sunătoarea (*Hypericum perforatum*)) pot duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de esomeprazol, prin creșterea ratei de metabolizare a esomeprazolului.

##### *Copii și adolescenți*

Studii de interacțiune au fost realizate numai la adulți.

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

##### *Sarcina*

Pentru esomeprazol, datele clinice privind sarcinile expuse sunt insuficiente. Studiile la animale cu esomeprazol nu au indicat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra dezvoltării embrionare sau fetale

Studiile la animale cu amestecul racemic nu au indicat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, nașterii sau dezvoltării postnatale.

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.

Medicamentul va fi prescris cu prudență la femeia gravidă.

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

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



#### Alăptarea

Nu se cunoaște dacă esomeprazol se excretă în laptele uman.

Nu există suficiente informații în ceea ce privește efectul esomeprazolului la sugari/copii. Esomeprazol nu trebuie utilizat în timpul alăptării.

#### Fertilitatea

Studiile la animale cu un amestec racemic de omeprazol administrat oral nu au evidențiat efecte directe asupra fertilității.

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

Esomeprazolul are o influență minoră asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot să apară reacții adverse cum sunt amețeală (mai puțin frecvente) și tulburări de vedere (rare) (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 cele mai frecvent raportate reacții adverse din studiile clinice (de asemenea și după punerea pe piață). Suplimentar, profilul de siguranță este similar pentru diferite forme farmaceutice, indicații terapeutice, grupe de vârstă și grupe de pacienți. Nu s-a identificat o relație între doza administrată și reacțiile adverse.

##### Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel:

Următoarele reacții adverse la medicament au fost identificate sau suspectate în cadrul programelor de studii clinice pentru esomeprazol și după punerea pe piață a medicamentului. Niciuna dintre aceste reacții adverse nu s-a demonstrat că depinde de doză. Reacțiile adverse se clasifică în următoarele grupe, 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).

Clasificare pe sisteme și organe	Frecvență	Reacții adverse			
Tulburări hematologice și limfatice	Rare		Leucopenie,		
	Foarte rare		Agranulocitoză, pancitopenie		
Tulburări ale sistemului imunitar	Rare		Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem, reacții anafilactice/șoc		
Tulburări metabolice și de nutriție	Mai puțin frecvente		Edeme periferice		
	Rare		Hiponatremia		

	Cu frecvență necunoscută		Hipomagneziemia (vezi pct 4.4) hipomagneziemie severă care poate fi corelată cu hipocalcemia; hipomagneziemia poate fi de asemenea asociată cu hipokaliemia				
Tulburări psihice	Mai puțin frecvente		Insomnie				
	Rare		Agitație, confuzie, depresie				
	Foarte rare		Agresivitate, halucinații				
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente		Cefalee				
	Mai puțin frecvente		Amețeli, parestezii, somnolență				
	Rare		Tulburări ale gustului				
Tulburări oculare	Rare		Vedere încețoșată				
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente		Vertij				
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Rare		Bronhospasm				
Tulburări gastrointestinale	Frecvente		Dureri abdominale, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături				
	Mai puțin frecvente		Xerostomie				
	Rare		Stomatită, candidoză gastro-intestinală				
	Cu 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 afecțiuni hepatice preexistente				
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente		Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie				
	Rare		Alopecie, fotosensibilizare				
	Foarte rare		Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET).				
	Cu frecvență necunoscută		Lupus eritematos subacut (vezi pct 4.4)				
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Mai puțin frecvente		Fractură de șold, fractură radio-carpiană și de coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)				
	Rare		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	Foarte rare			Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Rare			Stare generală de rău, diaforeză

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

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

#### **4.9 Supradozaj**

Există experiență limitată referitoare la supradozajul intenționat. Simptomele descrise în legătură cu doza de 280 mg au fost simptome gastro-intestinale și slăbiciune. Administrarea de doze unice de 80 mg esomeprazol a rămas fără urmări negative.

Nu se cunoaște un antidot specific. Esomeprazol se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică și, ca urmare, nu este ușor/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 afecțiuni determinate de secreția gastrică acidă; inhibitori de pompă de protoni, codul ATC: A02BC05.

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 canalicii secretorii ai celulei parietale, unde inhibă enzima ATP-aza H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, enzimă care reprezintă pompa de acid și inhibă atât secreția acidă bazală cât și secreția acidă provocată.

#### Efecte farmacodinamice

După administrarea orală a unor doze de 20 mg și 40 mg esomeprazol, efectul apare în decurs de o oră. După administrarea de doze repetate de 20 mg esomeprazol o dată pe zi timp de 5 zile, valoarea medie a secreției maxime de acid după stimularea cu pentagastrină scade cu 90% când este măsurată la 6-7 ore după administrarea dozei în cea de-a cincea zi.

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 17 ore, respectiv peste 24 de ore la pacienții cu boală

de reflux gastro-esofagian simptomatică. Procentul de pacienți la care s-a menținut pH-ul intragastric peste 4 pentru cel puțin 8, 12, respectiv 16 ore a fost de 76%, 54%, respectiv 24% pentru esomeprazol 20 mg. Procentele corespunzătoare pentru esomeprazol 40 mg au fost 97%, 92%, respectiv 56%.

Utilizând ASC ca parametru înlocuitor pentru concentrația plasmatică, s-a evidențiat o relație între inhibarea secreției acide și timpul de expunere.

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

O săptămână de tratament cu 20 mg esomeprazol administrat de două ori pe zi și antibiotice adecvate, determină eradicarea cu succes a *H.pylori* la aproximativ 90% dintre pacienți.

În cazul ulcerelor duodenale necomplicate, după administrarea timp de o săptămână a terapiei de eradicare, nu este necesară administrarea ulterioară de medicamente antisecretoarii în monoterapie pentru vindecarea efectivă a ulcerului și ameliorarea simptomelor.

Într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, placebo-controlat, pacienții cu ulcer gastro-duodenal hemoragic confirmat endoscopic clasificat Forrest Ia, Ib, Ila sau IIb (9%, 43%, 38%, respectiv 10%) au fost distribuiți randomizat pentru tratament cu esomeprazol soluție perfuzabilă (n=375) sau placebo (n=389). După hemostaza endoscopică, pacienților li s-a administrat esomeprazol 80 mg, sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 30 minute, urmată de perfuzie continuă a 8 mg pe oră, sau placebo, timp de 72 ore. După o perioadă inițială de 72 ore, tuturor pacienților li s-a administrat într-un studiu deschis 40 mg esomeprazol pe cale orală, timp de 27 zile, pentru supresie acidă. Procentul de reparație a hemoragiei după 3 zile a fost de 5,9% în grupul tratat cu esomeprazol, comparativ cu 10,3% în grupul tratat cu placebo. La 30 zile după tratament, procentul de reparație a hemoragiei în grupul tratat cu esomeprazol a fost de 7,7%, față de 13,6% în grupul tratat cu placebo.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretoarii, concentrația plasmatică a gastrinei crește ca răspuns la scăderea secreției acide. De asemenea, datorită scăderii secreției gastrice, crește și CgA. Creșterea concentrațiilor CgA poate interfera cu rezultatele testelor pentru identificarea tumorilor neuroendocrine. Datele disponibile publicate sugerează că tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie întrerupt într-un interval de 5 zile și 2 săptămâni înainte de măsurătorile CgA. Acest lucru permite nivelurilor GCA, care pot fi fals crescute în urma tratamentului cu IPP, să revină la nivelul de referință.

În timpul tratamentului de lungă durată cu esomeprazol, la pacienți adulți și copii s-a observat o creștere a numărului de celule enterocromafine, posibil în relație cu creșterea concentrațiilor plasmatice ale gastrinei. Această observație se consideră a nu fi semnificativă clinic.

În timpul tratamentului de lungă durată cu medicamente antisecretoarii administrate oral, 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 prin administrarea inhibitorilor de pompă de protoni, determină creșterea numărului de bacterii rezidente din tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu inhibitorii de pompă de protoni poate duce la creșterea ușoară a riscului de apariție a infecțiilor gastro-intestinale, cum sunt cele cu *Salmonella* și *Campylobacter* și, la pacienții spitalizați, posibil și *Clostridium difficile*.

#### Eficacitate clinică

În două studii în care s-a utilizat drept comparator activ ranitidina, esomeprazolul a demonstrat un efect mai bun în vindecarea ulcerelor gastrice la pacienții care utilizează AINS, incluzând inhibitorii selectivi ai COX-2.

În două studii cu comparator placebo esomeprazolul a demonstrat un efect mai bun în prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale la pacienții care utilizează AINS (cu vârsta peste 60 de ani și/sau cu ulcer în antecedente), incluzând inhibitorii selectivi ai COX-2.

Copii și adolescenți

Într-un studiu efectuat la copii și adolescenți cu boală de reflux gastroesofagian (cu vârsta <1 și până la 17 ani) cărora li s-a administrat tratament de lungă durată cu IPP, la 61% dintre copii a apărut o ușoară hiperplazie a celulelor ECL, fără semnificație clinică cunoscută și fără evoluție spre gastrită atrofică sau tumori carcinoide.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Esomeprazolul este instabil în mediu acid și se administrează pe cale orală sub formă de granule enterosolubile. Conversia *in vivo* la izomerul R- este neglijabilă. Absorbția esomeprazolului este rapidă; concentrațiile plasmatice maxime apar la 1-2 ore după administrarea dozei. Biodisponibilitatea absolută este de 64% după o doză unică de 40 mg și crește la 89%, după administrarea de doze unice zilnice repetate. Valorile corespunzătoare pentru 20 mg esomeprazol sunt 50%, respectiv 68%. Ingestia de alimente întârzie și scade absorbția esomeprazolului, cu toate că acest lucru nu influențează semnificativ efectul esomeprazolului asupra acidității gastrice.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru la subiecții sănătoși este de aproximativ 0,22 l/kg. 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 dimetil esomeprazol. Restul depinde de o altă izoformă specifică CYP3A4, responsabilă pentru formarea esomeprazol sulfonei, principalul metabolit plasmatic.

### Eliminare

Parametrii de mai jos reflectă, în principal, proprietățile farmacocinetice la persoanele 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. Esomeprazol este eliminat complet din plasmă între administrări fără nicio tendință de acumulare în timpul administrării zilnice unice.

Metabolitul principal al esomeprazol 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.

### Linearitate/non-linearitate

Proprietățile farmacocinetice ale esomeprazolului au fost studiate la doze de până la 40 mg administrate de două ori pe zi. 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.

Grupe speciale de pacienți

#### Metabolizatori cu activitate enzimatică lentă

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 unice zilnice repetate a 40 mg esomeprazol, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatică 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 plasmatică maxime a înregistrat o creștere cu aproximativ 60%. Aceste date nu au relevanță asupra dozajului esomeprazolului.

#### *Sex*

După o doză unică de 40 mg esomeprazol, valoarea medie a ariei de sub curba concentrației plasmatică 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. Aceste date nu au relevanță asupra dozajului esomeprazolului.

#### Insuficiența 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 plasmatică în funcție de timp a esomeprazolului. Ca urmare, nu trebuie depășită o doză maximă de 20 mg, la pacienții cu disfuncție severă. Esomeprazolul sau metaboliții săi principali nu prezintă tendință de acumulare la administrarea unei doze zilnice unice.

#### Insuficiența 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 parental, nu se așteaptă ca metabolizarea esomeprazolului să fie modificată la pacienții cu insuficiență renală.

#### Pacienții vârstnici

Metabolizarea esomeprazolului nu se modifică semnificativ la subiecții vârstnici (cu vârsta cuprinsă între 71-80 ani).

#### Copii și adolescenți

##### **Adolescenți cu vârsta între 12 și 18 ani**

După administrarea de doze repetate de 20 mg și 40 mg esomeprazol, expunerea totală (ASC) și timpul până la atingerea concentrației plasmatică maxime a medicamentului ( $t_{max}$ ), la adolescenți cu vârsta între 12 și 18 ani, au fost similare cu a celor de la adulți, pentru ambele doze de esomeprazol.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

Datele non-clinice nu au evidențiat niciun risc special pentru om pe baza studiilor convenționale privind farmacologia siguranței, toxicitatea după doze repetate, genotoxicitatea, potențialul carcinogen și toxicitatea asupra funcției de reproducere și dezvoltare.

Reacțiile adverse neobservate în studiile clinice, dar semnalate la animale la valori ale expunerii similare cu cele clinice și cu posibilă relevanță pentru utilizarea clinică, au fost următoarele: Studiile de carcinogeneză efectuate la șobolan cu amestec racemic, au evidențiat o hiperplazie a celulelor enterocromafine gastrice și tumori carcinoide. Aceste efecte gastrice la șobolan au fost rezultatul unei hipergastrinemii susținute și pronunțate, secundară producției reduse de acid gastric și au fost observate după tratamentul de lungă durată la șobolan, cu inhibitori ai secreției acide gastrice.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Conținutul capsulei (pelete):

Zahăr  
Amidon de porumb  
Povidonă K30  
Laurilsulfat de sodiu  
Alcool polivinilic  
Dioxid de titan  
Macrogol 3000  
Macrogol 6000  
Talc  
Carbonat de magneziu greu  
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1)  
Polisorbat 80

Capsulă:

Gelatină  
Dioxid de titan  
Oxid roșu de fer (E 172)

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

*Blistere/flacon PEÎD*

2 ani.

*Flacon PEÎD*

Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 6 luni.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

*Blister din OPA-Al-PE + desicant/Al + PE*

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

*Blister din OPA-Al-PVC/Al*

A se păstra la temperaturi sub 30°C.

A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate

*Flacoane din PEÎD*

A se păstra recipientul bine închis, pentru a fi protejat de umiditate.

Pentru perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului, vezi pct. 6.3.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu blistere din OPA-Al-PE + desicant/Al + PE cu 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 și 100 capsule gastrorezistente.

Cutie cu blistere din OPA-Al-PVC/Al cu 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 și 100 capsule gastrorezistente.

Cutie cu flacon din PEÎD cu capac din PP și desicant cu 98 capsule gastrorezistente. Capsula desicantă din flacon nu este comestibilă.

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

## **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale la eliminare.

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

### Administrare prin intermediul unei sonde gastrice

1. Se deschide capsula și se golește conținutul într-o seringă adecvată; se umple seringă cu aproximativ 25 ml apă și aproximativ 5 ml aer.  
Pentru unele sonde, dispersia în 50 ml apă este necesară pentru a preveni ca peletele să înfundă sonda.
2. Se agită imediat seringă pentru a dispersa granulele în toată suspensia.
3. Se ține seringă cu vârful în sus și se verifică să nu fie înfundat.
4. Se atașează seringă la sondă, menținând, în același timp, poziția cu vârful în sus.
5. Se agită seringă și se poziționează cu vârful îndreptat în jos. Se injectează imediat 5-10 ml în sondă. După injectare, se întoarce seringă cu vârful în sus și se agită (seringa trebuie așezată cu vârful îndreptat în sus pentru a se evita înfundarea).
6. Se întoarce seringă cu vârful îndreptat în jos și se injectează imediat alți 5-10 ml în sondă. Se repetă procedura până la golirea seringii.
7. Se umple seringă cu 25 ml apă și 5 ml aer și se repetă pasul 5 dacă este necesară eliminarea resturilor de medicament rămase în seringă. Unele sonde necesită 50 ml apă.

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

KRKA, d.d., Novo mesto,  
Šmarješka cesta 6,  
8501 Novo mesto,  
Slovenia

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Emanera 20 mg capsule gastrorezistente: 7950/2015/01-23

Emanera 40 mg capsule gastrorezistente: 7951/2015/01-23

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

Data reînnoirii autorizației – Iulie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2017