

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Esomeprazol STADA 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mg esomeprazola (ustreza 42,5 mg natrijevega esomeprazolata).

#### Pomožna snov z znanim učinkom:

Ena viala vsebuje 3,38 mg natrija pred rekonstitucijo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

bela do umazano bela porozna pogača ali prašek

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Esomeprazol STADA 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je indicirano pri odraslih za:

- zmanjšanje izločanja želodčne kisline, kadar peroralno dajanje ni mogoče, in sicer:
  - za zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) pri bolnikih z ezofagitisom in/ali hudimi simptomi refluksa,
  - za zdravljenje razjed na želodcu, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR),
  - za preprečevanje razjed na želodcu in dvanajstniku, ki so posledica zdravljenja z NSAR pri bolnikih s tveganjem.
- preprečevanje ponovne krvavitve pri bolnikih po terapevtski endoskopiji akutne krvaveče razjede želodca ali dvanajstnika.

Zdravilo Esomeprazol STADA 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je indicirano pri otrocih in mladostnikih, starih od 1 do 18 let, za:

- zmanjšanje izločanja želodčne kisline, kadar peroralno dajanje ni mogoče, in sicer:
  - zdravljenje gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB) pri bolnikih z erozivnim refluksnim ezofagitisom in/ali hudimi simptomi refluksa.

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

##### Odrasli

##### Odmerjanje

### *Zmanjšanje izločanja želodčne kisline, kadar peroralni vnos zdravila ni mogoč*

Bolnike, ki ne morejo jemati zdravila peroralno, lahko zdravimo parenteralno z odmerki 20 do 40 mg enkrat dnevno. Bolnikom z refluksnim ezofagitisom dajemo odmerke 40 mg enkrat dnevno. Bolnikom, pri katerih refluks zdravimo simptomatsko, dajemo odmerke 20 mg enkrat dnevno. Za zdravljenje razjed na želodcu, ki so posledica zdravljenja z NSAR, je običajen odmerek 20 mg enkrat dnevno. Za preprečevanje razjed na želodcu in dvanajstniku, ki so posledica zdravljenja z NSAR, dajemo bolnikom s tveganjem 20 mg enkrat dnevno.

Intravensko zdravljenje je običajno kratko in čim prej je treba preiti na peroralno zdravljenje.

### *Preprečevanje ponovne krvavitve iz razjede na želodcu in dvanajstniku*

Po terapevtski endoskopiji akutne krvaveče razjede na želodcu ali dvanajstniku infundirajte odmerek 80 mg naenkrat v 30 minutah, nadaljujte z neprekinjenim intravenskim infundiranjem odmerka 8 mg/uro 3 dni (72 ur).

Po parenteralnem nadaljujte s peroralnim zdravljenjem za zmanjšanje izločanja želodčne kisline.

### Način uporabe

Za pripravo rekonstituirane raztopine glejte poglavje 6.6.

### Injiciranje

*odmerek 40 mg:*

5 ml rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) naj bi intravensko injicirali najmanj 3 minute.

*odmerek 20 mg:*

2,5 ml rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) naj bi intravensko injicirali najmanj 3 minute. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

### Infundiranje

*odmerek 40 mg:*

5 ml rekonstituirane raztopine naj bi intravensko infundirali 10 do 30 minut.

*odmerek 20 mg:*

2,5 ml rekonstituirane raztopine naj bi intravensko infundirali 10 do 30 minut. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

*enkratni odmerek 80 mg:*

10 ml (2 x 5 ml) rekonstituirane raztopine naj bi neprekinjeno intravensko infundirali 30 minut.

*odmerek 8 mg/uro:*

5 ml rekonstituirane raztopine naj bi neprekinjeno intravensko infundirali 71,5 ur (hitrost infuzije 8 mg/uro. Glejte poglavje 6.3 za rok uporabnosti rekonstituirane raztopine).

### Posebne skupine bolnikov

### *Starejši*

Pri starejših prilagoditev odmerka ni potrebna.

### *Okvara ledvic*

Pri bolnikih z okvaro ledvic prilagoditev odmerka ni potrebna. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je te bolnike treba zdraviti previdno (glejte poglavje 5.2).

### *Okvara jeter*

GERB: Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter ne smemo preseči največjega dnevnega odmerka 20 mg zdravila Esomeprazol STADA 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje (glejte poglavje 5.2).

Krvaveče razjede: Prilagoditev odmerka ni potrebna pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravljenje začnite naenkrat z 80 mg zdravila Esomeprazol STADA 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje, nadaljujte z neprekinjeno intravensko infuzijo odmerka 4 mg/uro 71,5 ur (glejte poglavje 5.2), kar naj bi zadostovalo.

## **Pediatrična populacija**

### Odmerjanje

*Otroci in mladostniki, stari od 1 do 18 let*

*Zmanjšanje izločanja želodčne kisline, kadar peroralno dajanje ni mogoče*

Bolnike, ki zdravila ne morejo jemati peroralno, je mogoče zdraviti parenteralno enkrat dnevno kot del celotnega zdravljenja GERB (odmerke glejte v spodnji preglednici).

Običajno mora biti intravensko zdravljenje kratkotrajno. Takoj, ko je možno, je treba preiti na peroralno zdravljenje.

Priporočeni intravenski odmerki esomeprazola

<b>Starostna skupina</b>	<b>Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa</b>	<b>Simptomatsko zdravljenje GERB</b>
od 1 do 11 let	telesna masa < 20 kg: 10 mg enkrat dnevno telesna masa ≥ 20 kg: 10 ali 20 mg enkrat dnevno	10 mg enkrat dnevno
od 12 do 18 let	40 mg enkrat dnevno	20 mg enkrat dnevno

### Način uporabe

Za pripravo rekonstituirane raztopine glejte poglavje 6.6.

### Injiciranje

*odmerek 40 mg:*

5 ml rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) naj bi intravensko injicirali najmanj 3 minute.

*odmerek 20 mg:*

2,5 ml ali polovico rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) naj bi intravensko injicirali najmanj 3 minute. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

*odmerek 10 mg:*

1,25 ml rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) naj bi intravensko injicirali najmanj 3 minute. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

#### Infundiranje

*odmerek 40 mg:*

Rekonstituirano raztopino naj bi intravensko infundirali 10 do 30 minut.

*odmerek 20 mg:*

Polovico rekonstituirane raztopine naj bi intravensko infundirali 10 do 30 minut. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

*odmerek 10 mg:*

Četrtno rekonstituirane raztopine naj bi intravensko infundirali 10 do 30 minut. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino, substituirane benzimidazole ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavirja ni dovoljenja (glejte poglavje 4.5)

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

V primeru kakršnih koli opozorilnih simptomov (npr. izrazitega nenamernega hujšanja, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in ob sumu na ali ob prisotnosti želodčne razjede je treba izključiti maligno obolenje, saj lahko zdravljenje z zdravilom Esomeprazol STADA 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje omili simptome in vodi do kasnejše postavitve prave diagnoze.

#### Gastrointestinalne okužbe

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

#### Absorpcija vitamina B12

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

#### Hipomagneziemija

Pri bolnikih, ki so prejeli zaviralce protonske črpalke, kakršen je esomeprazol, vsaj tri mesece, v večini primerov pa eno leto, so poročali o hudi hipomagneziemiji. Pojavijo se lahko resni znaki

hipomagneziemije, npr. utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatne motnje srčnega ritma, vendar se lahko začnejo neopazno in ostanejo prezrti. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prenehanju uporabe zaviralcev protonske črpalke.

Bolnikom, pri katerih je mogoče pričakovati dolgotrajno zdravljenje, in bolnikom, ki jemljejo zaviralce protonske črpalke skupaj z digoksinom ali zdravili, ki lahko povzročijo hipomagneziemijo (npr. diuretiki), je priporočljivo izmeriti koncentracijo magnezija pred začetkom zdravljenja z zaviralci protonske črpalke in občasno med zdravljenjem.

#### Tveganje za zlome

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

#### Subakutni kožni eritematozni lupus

Zaviralci protonske črpalke so povezani z zelo redkimi primeri subakutnega kožnega eritematoznega lupusa. Če se pojavijo lezije, zlasti na koži, ki je izpostavljena soncu, in sočasna artralgiya, mora bolnik takoj poiskati zdravniško pomoč, zdravstveni delavec pa mora razmisliti o prekinitvi zdravljenja z esomeprazolom. Subakutni kožni eritematozni lupus po predhodnem zdravljenju z zaviralcem protonske črpalke lahko poveča tveganje za pojav subakutnega kožnega eritematoznega lupusa z drugimi zaviralci protonske črpalke.

#### Sočasna uporaba z drugimi zdravili

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

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

#### Vpliv na laboratorijske preiskave

Zvišana raven kromogranina A (CgA) lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev. Da bi to preprečili, je treba vsaj pet dni pred meritvami CgA prekiniti zdravljenje z esomeprazolom (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrmeta v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

#### Pomožne snovi

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol natrija (23 mg) na vialo pred rekonstitucijo, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

#### Vpliv esomeprazola na farmakokinetiko drugih zdravil

### *Zaviralci proteaz*

Poročali so o interakciji omeprazola z nekaterimi zaviralci proteaz. Klinični pomen in mehanizem takih interakcij nista vedno znana. Povečan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Druge možne interakcije potekajo preko zaviranja encima CYP2C19.

Za atazanavir in nelfinavir so poročali o njuni zmanjšani koncentraciji v serumu ob sočasnem jemanju z omeprazolom, zato sočasna uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat dnevno) in 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja pri zdravih prostovoljcih je povzročilo znatno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju (zmanjšanje AUC,  $C_{max}$  in  $C_{min}$  za približno 75 %). Povečanje odmerka atazanavirja na 400 mg ni kompenziralo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanavirju. Sočasno jemanje omeprazola (20 mg enkrat dnevno) in 400 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja je pri zdravih prostovoljcih povzročilo približno 30-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti atazanavirju v primerjavi z izpostavljenostjo atazanavirju pri kombinaciji 300 mg atazanavirja/100 mg ritonavirja enkrat dnevno brez omeprazola 20 mg enkrat dnevno. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat dnevno) je povprečno zmanjšalo AUC,  $C_{max}$ ,  $C_{min}$  nelfinavirja za 36–39 % in AUC,  $C_{max}$  in  $C_{min}$  farmakološko aktivnega presnovka M8 za 75–92 %. Zaradi podobnih farmakodinamičnih učinkov in farmakokinetičnih lastnosti omeprazola in esomeprazola sočasna uporaba esomeprazola in atazanavirja ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4), sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavirja pa je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

Pri sakvinavirju (sočasno z ritonavirjem), so poročali o zvišanih koncentracijah v serumu (za 80–100 %) pri sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg enkrat dnevno). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat dnevno ni vplivalo na izpostavljenost darunavirju (sočasno z ritonavirjem) in amprenavirju (sočasno z ritonavirjem). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat dnevno ni imelo vpliva na izpostavljenost amprenavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirjem in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat dnevno ni imelo vpliva na izpostavljenost lopinavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirjem).

### *Metotreksat*

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

### *Takrolimus*

Poročali so, da sočasna uporaba esomeprazola zviša koncentracijo takrolimusa v serumu. Intenzivneje je treba spremljati koncentracijo takrolimusa in delovanje ledvic (očistek kreatinina), odmerek takrolimusa pa prilagoditi, če je treba.

### *Zdravila, katerih absorpcija je odvisna od pH*

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

### *Zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19*

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je najpomembnejši encim pri presnovi esomeprazola. Pri sočasni uporabi esomeprazola z zdravili, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19, npr. z diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom itd., se lahko plazemske koncentracije teh zdravil povečajo, zato bo morda potrebno zmanjšanje odmerkov omenjenih zdravil. Študije, kjer bi preučevali medsebojna delovanja pri velikih intravenskih odmerkih (80 mg + 8 mg/uro) *in vivo*, niso bile opravljene. Vpliv esomeprazola na zdravila, ki se presnavljajo preko CYP2C19 je lahko pri tem načinu aplikacije bolj izražen in bolnike moramo med 3-dnevnim intravenskim načinom zdravljenja skrbno spremljati za pojav neželenih učinkov.

#### *Diazepam*

Pri sočasni peroralni uporabi s 30 mg esomeprazola se je očistek diazepama, substrata encima CYP2C19, zmanjšal za 45 %.

#### *Fenitoin*

Pri sočasni peroralni uporabi 40 mg esomeprazola in fenitoina je prišlo do 13-odstotnega povečanja najmanjše plazemske koncentracije fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Ob uvajanju ali prekinitvi zdravljenja z esomeprazolom je priporočljivo spremljanje plazemskih koncentracij fenitoina.

#### *Vorikonazol*

Omeprazol (40 mg enkrat dnevno) je povečal  $C_{max}$  in AUC vorikonazola (substrat encima CYP2C19) za 15 % oziroma 41 %.

#### *Cilostazol*

Tako omeprazol kot esomeprazol delujeta kot zaviralca encima CYP2C19. V navzkrižni študiji je omeprazol v odmerku 40 mg pri zdravih prostovoljcih povečal  $C_{max}$  in AUC cilostazola za 18 % oziroma 26 % in pri enem od njegovih aktivnih presnovkov za 29 % oziroma 69 %.

#### *Cisaprid*

Pri zdravih prostovoljcih je pri sočasni peroralni uporabi 40 mg esomeprazola in cisaprida prišlo do 32-odstotnega povečanja površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC), 31-odstotnega podaljšanja razpolovne dobe izločanja ( $t_{1/2}$ ), na povečanje največjih plazemskih koncentracij cisaprida pa ni imela pomembnega vpliva. Pri uporabi samega cisaprida so opazili rahlo podaljšanje intervala QTc, pri sočasni uporabi cisaprida in esomeprazola pa ni prišlo do dodatnega podaljšanja intervala.

#### *Varfarin*

Pri sočasni peroralni uporabi 40 mg esomeprazola pri bolnikih, ki so prejeli varfarin, so klinična preskušanja pokazala, da so koagulacijski časi znotraj območja sprejemljivosti. Vendar pa so v raziskavah v obdobju trženja pri sočasni uporabi peroralnega esomeprazola poročali o posameznih primerih klinično pomembnega zvišanja INR (mednarodno umerjenega razmerja protrombinskega časa). Zato je ob začetku in koncu sočasnega zdravljenja z esomeprazolom in varfarinom oziroma drugimi kumarinskimi derivati priporočljivo spremljanje bolnika.

#### *Klopidogrel*

Rezultati študij pri zdravih preiskovancih kažejo na farmakokinetično (PK)/farmakodinamično (PD) medsebojno delovanje med klopidogrelom (300 mg začetni odmerek/75 mg dnevni vzdrževalni odmerek) in esomeprazolom (40 mg na dan peroralno), kar zmanjša izpostavljenost aktivnemu

presnovku klopidogrela za povprečno 40 % in zmanjša največje zavrtje agregacije trombocitov (povzročeno z ADP) za povprečno 14 %.

Če je bil klopidogrel v študiji pri zdravih preiskovancih dan skupaj s fiksnim odmerkom kombinacije esomeprazola 20 mg + acetilsalicilne kisline (ASA) 81 mg, se je, v primerjavi s klopidogrelom samim, izpostavljenost aktivnemu presnovku klopidogrela zmanjšala za skoraj 40 %. Kljub temu je bila pri teh preiskovancih raven največjega zavrtja agregacije trombocitov (povzročena z ADP) enaka tako pri klopidogrelu samem kot tudi pri klopidogrelu + kombinaciji zdravil (esomeprazol + acetilsalicilna kislina (ASA)).

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

#### Preiskovana zdravila brez klinično pomembnih medsebojnih delovanj

##### *Amoksicilin ali kinidin*

Esomeprazol nima klinično pomembnega vpliva na farmakokinetiko amoksicilina ali kinidina.

##### *Naproksen ali rofekoksib*

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

#### Vplivi drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

##### *Zdravila, ki zavirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4*

Esomeprazol se presnavlja z encimoma CYP2C19 in CYP3A4. Pri sočasni peroralni uporabi esomeprazola in zaviralca encima CYP3A4, klaritromicina (500 mg dvakrat dnevno), se je izpostavljenost (AUC) esomeprazolu podvojila. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev encimov CYP2C19 in CYP3A4 lahko povzroči več kot dvakratno izpostavljenost esomeprazolu. Vorikonazol, zaviralec encimov CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC omeprazola za 280 %. Običajno v nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka ni potrebna. O prilagoditvi odmerka je treba razmisliti v primeru hude okvare jeter in v primeru dolgotrajnega zdravljenja.

##### *Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4*

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

#### Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Za esomeprazol ni dovolj kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki o večjem številu nosečnic, ki so bile v epidemioloških študijah izpostavljene racemni zmesi omeprazola, niso pokazali učinkov na razvoj malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Študije na živalih niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Študije na živalih z uporabo racemne zmesi niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih



učinkov na nosečnost, porod ali poporodni razvoj otroka. Kljub temu morate biti pri predpisovanju esomeprazola nosečim ženskam previdni.

Zmeren obseg podatkov o nosečnicah (od 300 do 1.000 izidov nosečnosti) ne kaže, da bi esomeprazol povzročal malformacije, fetotoksične učinke ali toksične učinke na novorojenčka.

Študije na živalih ne kažejo na neposredne ali posredne škodljive vplive na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

#### Dojenje

Ni znano, ali se esomeprazol izloča v materino mleko. O učinkih esomeprazola pri novorojenčkih in dojenčkih ni dovolj informacij. Esomeprazol se med dojenjem ne sme uporabljati.

#### Plodnost

Študije na živalih, v katerih so uporabljali racemno zmes omeprazola peroralno, niso pokazale vplivov na plodnost.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev**

Esomeprazol ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanje strojev. Poročali so o neželenih učinkih kot sta omotica (občasno) in zamegljen vid (redko) (glejte poglavje 4.8). Če se to pojavi, bolniki ne smejo voziti ali upravljati strojev.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila zdravila

Med neželenimi učinki, ki so bili v kliničnih preskušanjih (in tudi v obdobju trženja) opisani najpogosteje, so glavobol, bolečine v trebuhu, driska in navzea. Poleg tega je varnostni profil podoben za različne farmacevtske oblike, indikacije zdravljenja, starostne skupine in skupine bolnikov. Z odmerkom povezanih neželenih učinkov niso ugotovili.

#### Tabelarni pregled neželenih učinkov

V programu kliničnih preskušanj esomeprazola, uporabljenega peroralno ali intravensko, in v obdobju trženja peroralne uporabe esomeprazola so poročali ali sumili na naslednje neželene učinke. Sledeči neželeni učinki so razvrščeni glede na pogostnost: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ); pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ); redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ); zelo redki ( $< 1/10.000$ ); neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Organski sistem</b>	<b>Pogostnost</b>	<b>Neželeni učinek</b>
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>	redki	levkopenija, trombocitopenija
	zelo redki	agranulocitoza, pancitopenija
<b>Bolezni imunskega sistema</b>	redki	preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>	občasni	periferni edem
	redki	hiponatriemija
	neznana	hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); huda hipomagneziemija lahko korelira s

		hipokalciemijo; hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija
<b>Psihiatrične motnje</b>	občasni	nespečnost
	redki	agitacija, zmedenost, depresija
	zelo redki	agresivnost, halucinacije
<b>Bolezni živčevja</b>	pogosti	glavobol
	občasni	omotica, parestezija, somnolenca
	redki	motnje okusa
<b>Očesne bolezni</b>	redki	zamegljen vid
<b>Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta</b>	občasni	vrtočlavica
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>	redki	bronhospazem
<b>Bolezni prebavil</b>	pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, napenjanje, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)
	občasni	suha usta
	redki	stomatitis, gastrointestinalna kandidoza
	neznana	mikroskopski kolitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>	občasni	povečane vrednosti jetrnih encimov
	redki	hepatitis z zlatenico ali brez nje
	zelo redki	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih z že obstoječo boleznijo jeter
<b>Bolezni kože in podkožja</b>	pogosti	reakcije na mestu uporabe*
	občasni	dermatitis, pruritus, izpuščaji, urtikarija
	redki	alopecija, občutljivost za svetlobo
	zelo redki	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
	neznana	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>	občasni	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
	redki	artralgija, mialgija
	zelo redki	mišična šibkost
<b>Bolezni sečil</b>	zelo redki	intersticijski nefritis; pri nekaterih bolnikih so sočasno poročali tudi o odpovedi ledvic
<b>Motnje reprodukcije in dojk</b>	zelo redki	ginekomastija
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>	redki	slabo počutje, povečano znojenje

\*Reakcije na mestu uporabe so se pojavile pri bolnikih, vključenih v študijo, ki so 3 dni (72 ur) prejeli velike odmerke zdravila. Glejte poglavje 5.3.

V posameznih primerih so pri hudo bolnih bolnikih, ki so prejeli omeprazol (racemat) v obliki intravenske injekcije, posebno pri velikih odmerkih, poročali o ireverzibilnih okvarah vida, vzročna povezanost pa ni bila ugotovljena.

#### Pediatrična populacija

Za oceno farmakokinetike ponavljajočih se intravenskih odmerkov esomeprazola, je bila pri pediatričnih bolnikih, starih od 0 do 18 let, izvedena randomizirana, odprta, multinacionalna študija v obdobju 4 dni, enkrat dnevno (glejte poglavje 5.2). V oceno varnosti je bilo skupno vključenih 57

bolnikov (od tega 8 otrok, starih od 1 do 5 let). Rezultati se glede varnosti skladajo z znanim varnostnim profilom esomeprazola. Ugotovili niso nobenih novih varnostnih signalov.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Izkušnje z namernim prevelikim odmerjanjem zdravila so zelo omejene. Simptomi, opisani v povezavi s peroralnim odmerkom 280 mg, so bili gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni peroralni odmerki po 80 mg esomeprazola in intravenski odmerki po 308 mg esomeprazola v obdobju 24 ur so bili brez simptomov. Specifični antidot ni znan. Esomeprazol se v veliki meri veže na plazemske proteine, zato ga z dializo ne moremo enostavno odstraniti. Kot pri vseh primerih prevelikega odmerjanja je zdravljenje simptomatsko z uporabo vseh splošnih podpornih ukrepov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealne refluksne bolezni (GERB), zaviralci protonske črpalke

Oznaka ATC: A02BC05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola in zmanjšuje izločanje želodčne kisline prek specifičnega tarčnega mehanizma delovanja. Esomeprazol je specifični zaviralec kislinske črpalke v parietalnih želodčnih celicah. Tako R-izomer kot tudi S-izomer omeprazola imata podobno farmakodinamično delovanje.

#### Mehanizem delovanja

Esomeprazol je šibka baza, ki se koncentrira in pretvarja v aktivno obliko v močno kislem okolju sekretornih kanalčkov parietalnih celic, kjer zavira encim  $H^+K^+-ATP$ azo - kislinsko črpalke ter zavira bazalno in tudi stimulirano izločanje kisline.

#### Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s simptomatskim gastroezofagealnim refluksom je bil povprečni čas vzdrževanja intragastričnega pH nad 4 po 5 dneh pri peroralnih odmerkih 20 mg esomeprazola 13 ur, pri odmerkih 40 mg esomeprazola pa 17 ur. Učinek je podoben tako pri peroralni kot tudi pri intravenski aplikaciji esomeprazola.

Z uporabo AUC kot nadomestnega parametra plazemske koncentracije so po peroralni uporabi esomeprazola pokazali povezavo med zaviranjem izločanja želodčne kisline in izpostavljenostjo zdravilu.

Med intravensko uporabo infuzije 80 mg esomeprazola naenkrat v 30 minutah, ki ji je sledila neprekinjena infuzija 8 mg/uro, 23,5 ur, je bil pri zdravih posameznikih želodčni pH nad 4 v povprečju 21 ur, nad 6 pa v povprečju 11–13 ur v obdobju 24 ur.

Po 4 tednih peroralnega zdravljenja s 40 mg esomeprazola se refluksni ezofagitis pozdravi pri približno 78 % bolnikov, po 8 tednih pa pri 93 % bolnikov.

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

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane izločanje kisline zviša gastrin v serumu. Zaradi manjše kislosti v želodcu se zviša tudi CgA. Zvišana raven CgA lahko ovira preiskave glede nevroendokrinih tumorjev.

Razpoložljivi objavljeni podatki kažejo, da je treba zdravljenje z zaviralci protonske črpalke prekiniti od 5 do 14 dni pred merjenjem CgA. Tako se raven CgA, ki se lahko zaradi zdravljenja z zaviralci protonske črpalke lažno poviša, vrne v referenčno območje.

Tako pri otrocih, kot tudi pri odraslih so pri dolgotrajnem zdravljenju z esomeprazolom opazili povečano število celic ECL (celic podobnih enterokromafinim celicam), kar je lahko povezano s povečano serumsko koncentracijo gastrina. Ti podatki nimajo nobenega kliničnega pomena.

Pri dolgotrajnem peroralnem zdravljenju z zdravili, ki zavirajo izločanje kisline, so opazili nekoliko povečano pogostnost pojavljanja želodčnih glandularnih cist, ki so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline in so benigne in verjetno reverzibilne.

Zmanjšana kislost v želodcu zaradi različnih razlogov, vključno z uporabo zaviralcev protonske črpalke, poveča število želodčnih bakterij, ki so normalno prisotne v gastrointestinalnem traktu. Zdravljenje z zaviralci protonske črpalke lahko rahlo poveča tveganje za nastanek gastrointestinalnih okužb, npr. z bakterijo *Salmonella* in *Campylobacter*, pri bolnikih v bolnišnični oskrbi pa tudi z bakterijo *Clostridium difficile*.

#### Pediatrična populacija

V s placebom kontrolirani študiji (98 bolnikov, starih od 1 do 11 mesecev), so ocenjevali učinkovitost in varnost pri bolnikih z znaki in simptomi GERB. Bolniki so dva tedna (odprta faza) dobivali esomeprazol v odmerku 1 mg/kg enkrat dnevno. 80 bolnikov pa je bilo vključenih še dodatne 4 tedne (dvojno slepa faza z odtegnitvijo zdravljenja). Med esomeprazolom in placebom ni bilo značilne razlike glede primarnega opazovanega dogodka – časa do prenehanja zdravljenja zaradi poslabšanja simptomov.

V s placebom kontrolirani študiji (52 bolnikov, starih < 1 mesec), so ocenjevali učinkovitost in varnost pri bolnikih s simptomi GERB. Esomeprazol 0,5 mg/kg enkrat dnevno so prejeli peroralno vsaj 10 dni. Glede primarnega opazovanega dogodka, spremembe števila pojavov simptomov GERB od izhodišča, med esomeprazolom in placebom ni bilo značilne razlike.

Rezultati pediatričnih študij dodatno kažejo, da je esomeprazol v odmerku 0,5 mg/kg (pri dojenčkih, starih < 1 mesec) oziroma 1,0 mg/kg (pri dojenčkih, starih od 1 do 11 mesecev) zmanjšal povprečni odstotek časa, ko je bil intrazofagealni pH < 4.

Varnostni profil je videti podoben kot pri odraslih.

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

## **5.2 Farmakokinetične lastnosti**

### Porazdelitev

Navidezni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja pri zdravih preiskovancih je približno 0,22 l/kg telesne mase. Esomeprazol se v 97 % veže na plazemske proteine.

### Biotransformacija

Esomeprazol se v celoti presnavlja preko citokromskega sistema P450 (CYP). Glavni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfičnega encima CYP2C19, ki je odgovoren za tvorbo hidroksi- in demetiliranih presnovkov esomeprazola. Ostali del presnove je odvisen od druge specifične izo-oblike, encima CYP3A4, ki je odgovorna za tvorbo esomeprazol sulfona, ki je glavni presnovek v plazmi.

### Izločanje

Spodnji parametri v največji meri odražajo farmakokinetiko pri posameznikih s funkcionalnim encimom CYP2C19, ki dobro presnavljajo zdravilo.

Po enkratnem odmerku je celokupni plazemski očistek približno 17 l/h, po večkratnih odmerkih pa približno 9 l/h. Plazemski razpolovni čas izločanja je približno 1,3 ure po večkratnih odmerkih enkrat dnevno.

Esomeprazol se med posameznimi odmerki v celoti izloči iz plazme in se pri odmerjanju enkrat dnevno ne kopiči v telesu.

Glavni presnovki esomeprazola nimajo učinka na izločanje želodčne kisline. Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči v obliki presnovkov z urinom, ostali del pa z blatom. V urinu je mogoče najti manj kot 1 % nespremenjene učinkovine.

### Linearnost/nelinearnost

Skupna izpostavljenost (AUC) se po večkratnem odmerjanju esomeprazola povečuje in je odvisna od odmerka ter ima za posledico nelinearen odnos med odmerkom in AUC. Odvisnost od časa in odmerka je povezana z zmanjšano presnovo pri prvem prehodu in zmanjšanim sistemskim očistkom, ki sta verjetno posledica zaviranja encima CYP2C19, ki ga povzročata esomeprazol in/ali njegov sulfonski presnovek.

Po ponavljajočih se odmerkih po 40 mg, danih v obliki intravenske injekcije, je bila povprečna vrednost največje plazemske koncentracije približno 13,6 mikromol/l, po primerljivih peroralnih

odmerkih pa približno 4,6 mikromol/l. Pri skupni izpostavljenosti zdravilu so po intravenski aplikaciji v primerjavi s peroralno opazili povečanje v manjši meri (približno 30 %). Skupna izpostavljenost po 30-minutni infuziji (40 mg, 80 mg ali 120 mg), ki ji sledi kontinuirana infuzija (4 mg/h ali 8 mg/h) v 23,5 ure je linearno povezana z odmerkom.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Počasni presnavljalci

Približno  $2,9 \pm 1,5$  % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19 in zdravilo počasi presnavljajo. Pri omenjenih posameznikih presnovo esomeprazola verjetno katalizira predvsem encim CYP3A4. Pri ponavljajočih se peroralnih odmerkih po 40 mg esomeprazola je bila povprečna vrednost skupne izpostavljenosti zdravilu približno 100 % večja pri ljudeh, ki počasi presnavljajo zdravilo, kot pri tistih s funkcionalnim encimom CYP2C19 (ljudeh, ki dobro presnavljajo zdravilo). Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so se povečale za približno 60 %. Podobne razlike so opazili tudi pri intravenski aplikaciji esomeprazola. Omenjeni izsledki nimajo nikakršnega vpliva na odmerjanje esomeprazola.

##### Spol

Po enkratnem peroralnem odmerku 40 mg esomeprazola je bila povprečna vrednost skupne izpostavljenosti zdravilu približno 30 % večja pri ženskah kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat dnevno ni vidnih razlik med spoloma. Podobne razlike so opazili tudi pri intravenski aplikaciji esomeprazola. Omenjeni izsledki nimajo nikakršnega vpliva na odmerjanje esomeprazola.

##### Okvara jeter

Presnova esomeprazola je lahko pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja jeter zmanjšana. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter, kar povzroči podvojitve izpostavljenosti esomeprazolu. Zato pri bolnikih z GERB, ki imajo hudo okvaro jeter, ne sme biti presežen največji odmerek 20 mg. Pri bolnikih s krvavečo razjedo in hudo okvaro jeter, po začetnem odmerku 80 mg naenkrat zadošča neprekinjena intravenska infuzija v največjem odmerku 4 mg/uro 71,5 ur. Pri odmerjanju enkrat dnevno se esomeprazol ali njegovi glavni presnovki ne kopičijo.

##### Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic niso opravili nobenih študij. Ker se preko ledvic izloča večina presnovkov esomeprazola, ne pa tudi nespremenjena učinkovina, pri teh bolnikih ni pričakovati spremembe presnove esomeprazola.

##### Starejši

Presnova esomeprazola pri starejših (71 do 80 let) ni bistveno spremenjena.

##### Pediatrična populacija

V randomizirani, odprti, mednarodni študiji večkratnega odmerjanja so dajali esomeprazol 4 dni enkrat dnevno s 3-minutnim injiciranjem. Študija je zajela skupno 59 pediatričnih bolnikov, starih 0 do 18 let, od katerih je 50 bolnikov (7 otrok iz starostne skupine 1 do 5 let) zaključilo študijo in pri katerih so ocenili farmakokinetiko esomeprazola.

Spodnja preglednica opisuje sistemsko izpostavljenost esomeprazolu po intravenski uporabi v obliki 3-minutnega injiciranja pri pediatričnih bolnikih in zdravih odraslih. Vrednosti v preglednici so geometrijske sredine (razpon). 20-miligramski odmerek za odrasle je bil apliciran s 30-minutno

infuzijo. Vrednosti  $C_{ss, max}$  so bile izmerjene 5 minut po prejemu odmerka v vseh pediatričnih skupinah in 7 minut po prejemu odmerka pri odraslih, ki so dobili 40-miligramski odmerek, ter po prenehanju infuzije pri odraslih, ki so dobili 20-miligramski odmerek.

Starostna skupina	Odmerna skupina	AUC ( $\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$ )	$C_{ss, max}$ ( $\mu\text{mol/l}$ )
0-1 mesec*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 mesecev*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 let	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 let	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	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 let	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)
Odrasli	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)

\* Bolnik v starostni skupini od 0 do 1 mesec je bil opredeljen kot bolnik s korigirano starostjo 32 polnih tednov in < 44 polnih tednov, pri čemer je bila korigirana starost seštevek gestacijske starosti in starosti po rojstvu v polnih tednih. Bolnik v starostni skupini od 1 do 11 mesecev je imel korigirano starost 44 polnih tednov.

\*\* Dva bolnika sta bila izključena, prvi je najverjetneje počasno presnavljal preko encima CYP2C19, drugi pa je bil sočasno zdravljen z zaviralcem encima CYP3A4.

Napovedi na osnovi modela kažejo, da se bo vrednost  $C_{ss, max}$  povprečno zmanjšala po intravenski aplikaciji esomeprazola pri 10-minutni infuziji za 37 % do 49 %, pri 20-minutni infuziji za 54 % do 66 % in pri 30-minutni infuziji za 61 % do 72 %, v vseh starostnih skupinah, v primerjavi s 3-minutnim injiciranjem.

### 5.3 Predklinični podatki o varnosti

Neklinični podatki na osnovi običajnih študij farmakološke varnosti, toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih, genotoksičnosti, kancerogenega potenciala, vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja ne kažejo posebnega tveganja za človeka. V kliničnih študijah niso opazili neželenih učinkov, opazili pa so jih v študijah na živalih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji:

Študije kancerogenosti pri podganah z uporabo peroralne racemne zmesi so pokazale hiperplazijo želodčnih celic ECL in karcinoide. Ti učinki zdravila na želodec so pri podganah posledica neprekinjene in izrazite hipergastrinemije, do katere pride kot posledica zmanjšane tvorbe želodčne kisline in jih opazamo po dolgotrajnem dajanju zaviralcev izločanja želodčne kisline podganam. V nekliničnem programu preučevanja intravenske oblike esomeprazola se ni pojavila razdraženost žilja, prisotna je bila le blaga vnetna reakcija na mestu aplikacije po subkutanem (paravenoznem) injiciranju zdravila. Glejte poglavje 4.8.

## 6. FARMACEVTSKI PODATKI

### 6.1 Seznam pomožnih snovi

dinatrijev edetat

natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

## 6.2 Inkompatibilnosti

Tega zdravila ne smemo uporabljati v kombinaciji z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjeni v poglavju 6.6.

## 6.3 Rok uporabnosti

3 leta

### Rok uporabnosti po rekonstituciji

Kemična in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je dokazana za obdobje 12 ur pri 30 °C. Z mikrobiološkega stališča je zdravilo treba uporabiti takoj.

## 6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. Viale lahko shranjujete tudi izven originalne ovojnine, vendar je dovoljena izpostavljenost običajni svetlobi v prostoru do 24 ur. Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

10-mililitrske viale iz brezbarvnega borosilikatnega stekla tipa I. Zamašek iz bromobutilne gume, ki ne vsebuje lateksa. Zaporaka iz aluminija in plastični dvižni pečat.

Velikosti pakiranja: 1 viala, 1 x 10 vial

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Opozorilo: Za pripravo vedno uporabljajte sterilno hipodermično iglo  $\leq 21$  G.

Rekonstituirano raztopino je treba pred uporabo vizualno pregledati zaradi prisotnosti delcev in spremembe barve. Uporabljate lahko samo bistro raztopino. Samo za enkratno uporabo.

Če celotna količina pripravljene vsebine viala ni potrebna za eno injiciranje, neuporabljeno raztopino zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

### injekcija 40 mg

Pripravite raztopino za injiciranje (8 mg/ml) tako, da dodate 5,2 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za intravensko uporabo v vialo, ki vsebuje zdravilo Esomeprazol STADA 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje.

Pripravljena raztopina za injiciranje mora biti bistra in brezbarvna do zelo rahlo rumenkasta.

### infuzija 40 mg

Pripravite raztopino za infundiranje tako, da dodate 5,2 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za intravensko uporabo v vialo, ki vsebuje zdravilo Esomeprazol STADA 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje. Nato vzemite 5,0 ml rekonstituirane raztopine iz viala



in razredčite v 0,9-odstotni (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo do skupnega volumna 100 ml.

Pripravljena raztopina za infundiranje mora biti bistra in brezbarvna do zelo rahlo rumenkasta.

#### infuzija 80 mg

Pripravite raztopino za infundiranje tako, da dodate 5,2 ml 0,9-odstotne (9 mg/ml) raztopine natrijevega klorida za intravensko uporabo v vialo, ki vsebuje zdravilo Esomeprazol STADA 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje. Nato vzemite 5,0 ml rekonstituirane raztopine iz vial. Ta postopek ponovite tudi pri drugi viali in združite odvzeta volumna obeh vial. Nato razredčite združena odvzeta volumna v 0,9-odstotni (9 mg/ml) raztopini natrijevega klorida za intravensko uporabo do skupnega volumna 100 ml.

Pripravljena raztopina za infundiranje mora biti bistra in brezbarvna do zelo rahlo rumenkasta.

### **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Nemčija

### **8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

H/14/01961/001 - 002

### **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 20. 1. 2014  
Datum zadnjega podaljšanja: 17. 8. 2017

### **10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

18. 4. 2020