

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

1. IME ZDRAVILA

Nillar 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 40 mg esomeprazola (v obliki natrijeve soli).

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

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje
bel do skoraj bel liofiliziran prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Nillar 40 mg prašek za raztopino za injiciranje/infundiranje je indicirano za:

Odrasli

- 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 želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR),
- za preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z nesteroidnimi protivnetnimi zdravili (NSAR) pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za ulkuse,
- za preprečevanje ponovne krvavitve pri bolnikih po terapevtski endoskopiji akutnega krvavečega želodčnega ali duodenalnega ulkusa.

Otroci in mladostniki, stari 1-18 let

- 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.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Odrasli

Zmanjševanje 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 na dan. Bolnikom z refluksnim ezofagitisom dajemo odmerke 40 mg enkrat na dan. Bolnikom, pri katerih refluks zdravimo simptomatsko, dajemo odmerke 20 mg enkrat na dan. Za zdravljenje želodčnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR, je običajen odmerek 20 mg enkrat na dan. Za preprečevanje želodčnih in duodenalnih ulkusov, ki so posledica zdravljenja z NSAR, dajemo bolnikom s tveganjem za ulkuse odmerke 20 mg enkrat na dan.

Intravensko zdravljenje je običajno kratko; takoj, ko je to mogoče, je treba preiti na peroralno zdravljenje.

Preprečevanje ponovne krvavitve iz želodčnega in duodenalnega ulkusa

Po terapevtski endoskopiji akutnega krvavečega želodčnega ali duodenalnega ulkusa je potrebno infundiranje 80 mg odmerka v bolusu 30 minut, ki se nadaljuje z neprekinjenim intravenskim infundiranjem odmerka 8 mg/uro 3 dni (72 ur).

Po obdobju parenteralnega zdravljenja je zdravljenje potrebno nadaljevati s peroralno terapijo za zmanjšanje izločanja želodčne kisline.

Način uporabe

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Injiciranje

40 mg odmerek

5 ml rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) intravensko injicirajte najmanj 3 minute.

20 mg odmerek

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

Infundiranje

40 mg odmerek

Rekonstituirano raztopino intravensko infundirajte 10 do 30 minut.

20 mg odmerek

Polovico rekonstituirane raztopine intravensko infundirajte 10 do 30 minut. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

80 mg odmerek v bolusu

Rekonstituirano raztopino neprekinjeno intravensko infundirajte 30 minut.

Odmerek 8 mg/uro

Rekonstituirano raztopino neprekinjeno intravensko infundiramo 71,5 ur (hitrost infuzije 8 mg/h. Glejte poglavje 6.3 za rok uporabnosti po rekonstituciji).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim ledvičnim delovanjem prilagoditev odmerka ni potrebna. Zaradi omejenih izkušenj pri bolnikih s hudo ledvično okvaro 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 zdravila Nillar i.v., ki je 20 mg (glejte poglavje 5.2).

Krvaveči ulkusi: Prilagoditev odmerka pri bolnikih z blago do zmerno zmanjšanim delovanjem jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter zdravljenje začnemo z bolusom 80 mg Nillar za infundiranje, nadaljujemo z neprekinjeno intravensko infuzijo odmerka 4 mg/uro 71,5 ur (glejte poglavje 5.2), kar naj bi bilo zadostno.

Starejši bolniki

Pri starejših bolnikih prilagoditev odmerka ni potrebna.

Pediatrična populacija

Odmerjanje

Otroci in mladostniki, stari 1–18 let

Zmanjšanje izločanja želodčne kisline, kadar peroralno dajanje ni mogoče

Bolnike, ki zdravila ne morejo jemati peroralno, se lahko zdravi parenteralno enkrat na dan, kot del celotnega obdobja zdravljenja GERB (glejte odmerke v spodnji tabeli).

Trajanje intravenskega zdravljenja naj bi bilo običajno kratko. Takoj ko je možno, je treba preiti na peroralno zdravljenje.

Priporočeni intravenski odmerki esomeprazola

Starostna skupina	Zdravljenje erozivnega refluksnega ezofagitisa	Simptomatsko zdravljenje GERB
1-11 let	telesna masa <20 kg: 10 mg enkrat na dan telesna masa ≥20 kg: 10 mg ali 20 mg enkrat na dan	10 mg enkrat na dan
12-18 let	40 mg enkrat na dan	20 mg enkrat na dan

Način uporabe

Za navodila o rekonstituciji zdravila pred uporabo glejte poglavje 6.6.

Injiciranje

40 mg odmerki

5 ml rekonstituirane raztopine (8 mg/ml) intravensko injicirajte najmanj 3 minute.

20 mg odmerki

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

10 mg odmerek

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

Infundiranje

40 mg odmerek

Rekonstituirano raztopino intravensko infundirajte 10 do 30 minut.

20 mg odmerek

Polovico rekonstituirane raztopine intravensko infundirajte 10 do 30 minut. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

10 mg odmerek

Eno četrtino rekonstituirane raztopine intravensko infundirajte 10 do 30 minut. Neuporabljeno raztopino je treba zavreči.

4.3 Kontraindikacije

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

Sočasna uporaba esomeprazola in nelfinavira ni dovoljena (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

V primeru kakršnih koli opozorilnih simptomov (npr. izrazitega nenamernega izgubljanja telesne mase, ponavljajočega se bruhanja, disfagije, hematemeze ali melene) in pri sumu na želodčno razjedo ali pri potrjeni diagnozi želodčne razjede je treba najprej izključiti možnost maligne bolezni, saj bi lahko v tem primeru zdravljenje z i.v. zdravilom Nillar ublažilo simptome maligne bolezni in s tem povzročilo zakasnitev pri postavitvi diagnoze.

Gastrointestinalne okužbe

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

Absorpcija vitamina B12

Kot vsa zdravila, ki zavirajo izločanje kisline, lahko tudi esomeprazol zmanjša absorpcijo vitamina B12 (cianokobalamina) zaradi hipo- ali aklorhidrije. To je treba upoštevati pri dolgotrajnem zdravljenju bolnikov z zmanjšano telesno zalogo vitamina B12 ali z dejavniki tveganja za zmanjšano 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, kot so utrujenost, tetanija, delirij, konvulzije, omotica in prekatne motnje srčnega ritma, vendar se lahko začnejo postopoma in ostanejo prezrti. Pri večini prizadetih bolnikov se je hipomagneziemija izboljšala po nadomeščanju magnezija in prenehanju uporabe zaviralcev protonske črpalke.

Pri bolnikih, pri katerih je mogoče pričakovati dolgotrajno zdravljenje, ali pa poleg zaviralcev protonske črpalke jemljejo digoksin ali zdravila, ki lahko povzročijo hipomagnezijo (npr. diuretiki), je priporočljivo, da zdravnik kontrolira 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 celotno tveganje za zlome za 10 – 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 zdravilom Nillar. 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 atazanavirom ni priporočljivo (glej poglavje 4.5). Če se oceni, da je kombinacija atazanavira in zaviralca protonske črpalke neizogibna, je priporočljivo skrbno klinično spremljanje bolnika v kombinaciji z zvišanjem odmerka atazanavira na 400 mg s 100 mg ritonavira; pri čemer naj ne bi presegli 20 mg odmerka esomeprazola.

Esomeprazol je zaviralec encima CYP2C19, zato je treba ob začetku ali zaključku zdravljenja z esomeprazolom upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, ki se presnavljajo prek encima CYP2C19. Medsebojno delovanje so opazili med klopidogetrelom in omeprazolom (glejte poglavje 4.5). Klinični pomen tega medsebojnega delovanja ni znan. Zaradi previdnosti je sočasno uporabo esomeprazola in klopidogetrela 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 zdravilom Nillar (glejte poglavje 5.1). Če se ravni CgA in gastrina po začetnem merjenju ne vrnejo v referenčno območje, je treba meritve ponoviti 14 dni po prekinitvi zdravljenja z zaviralcem protonske črpalke.

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 proteaze. Klinični pomen in mehanizmi opaženih teh interakcij niso vedno znani. Zvišan želodčni pH med zdravljenjem z omeprazolom lahko spremeni absorpcijo zaviralcev proteaz. Drugi možni mehanizmi interakcije potekajo preko zaviranja encima CYP2C19. Za atazanavir in nelfinavir so pri sočasni uporabi z omeprazolom poročali o njuni manjši serumski koncentraciji, zato sočasna

uporaba teh zdravil ni priporočljiva. Sočasno jemanje omeprazola (40 mg enkrat na dan) in 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira je pri zdravih prostovoljcih povzročilo znatno zmanjšanje izpostavljenosti atazanaviru (približno 75-odstotno zmanjšanje vrednosti AUC, C_{max} in C_{min}). Povečanje odmerka atazanavira na 400 mg ni kompenziralo vpliva omeprazola na izpostavljenost atazanaviru. Sočasno dajanje omeprazola (20 mg enkrat na dan) 400 mg atazanavira/100 mg ritonavira zdravim prostovoljcem je povzročilo približno 30-odstotno zmanjšanje izpostavljenosti atazanaviru v primerjavi z izpostavljenostjo, ki so jo opazili pri 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira enkrat na dan brez omeprazola 20 mg enkrat na dan. Sočasna uporaba omeprazola (40 mg enkrat na dan) je zmanjšala srednjo vrednost AUC, C_{max} in C_{min} nelfinavira za 36–39 % in srednjo vrednost 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).

Za sakvinavir (sočasno z ritonavirjem) so poročali o zvišanih koncentracijah v serumu (80-100 %) pri sočasnem zdravljenju z omeprazolom (40 mg enkrat na dan). Zdravljenje z omeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost darunavirju (sočasno z ritonavirjem) in amprenavirju (sočasno z ritonavirjem). Zdravljenje z esomeprazolom 20 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost amprenavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirjem in samostojno). Zdravljenje z omeprazolom 40 mg enkrat na dan ni vplivalo na izpostavljenost lopinavirju (ob sočasnem zdravljenju z ritonavirjem).

Metotreksat

Pri nekaterih bolnikih so poročali o povečanju koncentracije 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 potrebno.

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 drugih zdravil, na absorpcijo katerih vpliva pH vrednost želodčne vsebine. Kot pri drugih zdravilih, ki zmanjšajo kislost želodčne vsebine, se lahko med zdravljenjem z esomeprazolom zmanjša absorpcija zdravil, kot so ketokonazol, itrakonazol in erlotinib, poveča pa se lahko absorpcija digoksina. Sočasno zdravljenje z omeprazolom (20 mg na dan) 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 bolnikih potrebna previdnost. V takšnih okoliščinah je treba intenzivneje terapevtsko spremljati serumske koncentracije digoksina.

Zdravila, ki se presnavljajo z encimom CYP2C19

Esomeprazol zavira encim CYP2C19, ki je poglavitni encim za presnovo esomeprazola. Zato so pri kombiniranju esomeprazola z zdravili, ki se tudi presnavljajo preko CYP2C19, npr. z diazepamom, citalopramom, imipraminom, klomipraminom, fenitoinom ipd., lahko plazemske koncentracije teh zdravil povečane in bo morda potrebno zmanjšati njihov

odmerek. 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 CYP2C19, zmanjšal za 45 %.

Fenitoin

Sočasno jemanje 40 mg esomeprazola je imelo za posledico 13 % povečanje najmanjše plazemske koncentracije fenitoina pri bolnikih z epilepsijo. Priporočljivo je spremljati plazemske koncentracije fenitoina ob uvedbi in zaključku zdravljenja z esomeprazolom.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg enkrat na dan) je povečal c_{max} in AUC vorikonazola (substrat encima CYP2C19) za 15 % oziroma 41 %.

Cilostazol

Tako omeprazol kot esomeprazol delujeta kot zaviralca 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 njegovih aktivnih presnovkov za 29 % oziroma 69 %.

Cisaprid

Pri zdravih prostovoljcih je pri sočasni peroralni uporabi 40 mg esomeprazola in cisaprida prišlo do 32 % povečanja površine pod krivuljo plazemske koncentracije v odvisnosti od časa (AUC), 31 % podaljšanja razpolovnega časa 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 iz izkušenj 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) interakcijo 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 posledično 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 zavrta agregacije trombocitov (povzročenega 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 interakcije esomeprazola z vidika večjih srčno-žilnih dogodkov. Zaradi previdnosti se je sočasni uporabi klopidogrela treba izogniti.

Preiskovana zdravila brez klinično pomembnih medsebojnih delovanj

Amoksisicilin in kinidin

Ugotovljeno je bilo, da esomeprazol nima klinično pomembnega učinka na farmakokinetiko amoksisicilina ali kinidina.

Naproksen ali rofekoksib

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

Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko esomeprazola

Zdravila, ki zavirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4

Esomeprazol presnavljata encima CYP2C19 and CYP3A4. Sočasna peroralna uporaba esomeprazola in klaritromicina (500 mg dvakrat na dan), ki je zaviralec CYP3A4, je povzročila podvojitev izpostavljenosti (AUC) esomeprazolu. Sočasno jemanje esomeprazola in kombinacije zaviralcev CYP2C19 in CYP3A4 lahko več kot podvoji izpostavljenost esomeprazolu. Vorikonazol, zaviralec CYP2C19 in CYP3A4, je povečal AUC_τ esomeprazola za 280 %. Običajno v nobenem od omenjenih primerov prilagoditev odmerka ni potrebna. Vendar pa je o prilagoditvi odmerka potrebno razmisliti pri bolnikih z močno zmanjšanim delovanjem jeter ali če je indicirano dolgotrajno zdravljenje.

Zdravila, ki inducirajo CYP2C19 in/ali CYP3A4

Učinkovine, za katere je znano, da inducirajo CYP2C19 ali CYP3A4 ali oboje (na primer rifampicin in šentjanževka), lahko zmanjšajo koncentracijo esomeprazola v serumu, ker povečajo hitrost njegove presnove.

Pediatrska populacija

Študije medsebojnega delovanja so bile izvedene le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Ni zadostnih kliničnih podatkov o nosečnicah, ki so bile izpostavljene zdravilu. Podatki epidemioloških študij o velikem številu izpostavljenih nosečnosti med uporabo racemne mešanice esomeprazola ne kažejo vpliva na pojavljanje malformacij ali fetotoksičnih učinkov. Raziskave na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na razvoj zarodka ali ploda. Raziskave na živalih z uporabo racematne mešanice niso pokazale neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov esomeprazola na nosečnost, porod ali poporodni razvoj. Pri predpisovanju zdravila Nillar i.v. nosečnicam je potrebna previdnost.

Zmeren obseg podatkov o nosečnicah (od 300 do 1.000 izpostavljenih 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. Esomeprazola 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 upravljanja strojev

Esomeprazol ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja 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 s stroji.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila zdravila

Med neželenimi učinki, ki so bili v kliničnih preskušanjih (in tudi v obdobju trženja) opisani najpogostejše, 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, apliciranega peroralno ali intravensko, in v obdobju trženja peroralne oblike esomeprazola so poročali o ali sumili na naslednje neželene učinke zdravila. Neželeni učinki so razvrščeni po pogostnosti pojavljanja: 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).

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinek
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	Redki	levkopenija, trombocitopenija
	Zelo redki	agranulocitoza, pancitopenija
Bolezni imunskega sistema	Redki	preobčutljivostne reakcije, npr. zvišana telesna temperatura, angioedem in anafilaktična reakcija/šok
Presnovne in prehranske motnje	Občasni	periferni edemi
	Redki	hiponatriemija
	Neznana pogostnost	hipomagneziemija (glejte poglavje 4.4); huda hipomagneziemija lahko korelira s hipokalcemijo; hipomagneziemijo lahko spremlja tudi hipokaliemija
Psihiatrične motnje	Občasni	nespečnost
	Redki	agitiranost, zmedenost, depresija

	Zelo redki	agresivnost, halucinacije
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol
	Občasni	omotica, parestezija, somnolenca
	Redki	motnje okusa
Očesne bolezni	Občasni	zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	Občasni	vertiglavica
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	Redki	bronhospazem
Bolezni prebavil	Pogosti	bolečine v trebuhu, zaprtje, driska, flatulenca, navzea/bruhanje, polipi fundičnih žlez (benigni)
	Občasni	suha usta
	Redki	stomatitis, kandidoza prebavil
	Neznana pogostnost	mikroskopski kolitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	Občasni	zvišanje vrednosti jetrnih encimov
	Redki	hepatitis z zlatenico ali brez nje
	Zelo redki	odpoved jeter, encefalopatija pri bolnikih z boleznijo jeter v anamnezi
Bolezni kože in podkožja	Pogosti	reakcija na mestu uporabe*
	Občasni	dermatitis, pruritus, izpuščaj, urtikarija
	Redki	alopecija, fotosenzibilnost
	Zelo redki	multiformni eritem, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
	Neznana pogostnost	subakutni kožni eritematozni lupus (glejte poglavje 4.4)
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Občasni	zlom kolka, zapestja ali hrbtenice (glejte poglavje 4.4)
	Redki	artralgija, mialgija
	Zelo redki	mišična šibkost
Bolezni sečil	Zelo redki	intersticijski nefritis; pri nekaterih bolnikih so sočasno poročali tudi o odpovedi ledvic
Motnje reprodukcije in dojk	Zelo redki	ginekomastija
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	Redki	splošno slabo počutje, močnejše znojenje

*Reakcija na mestu uporabe se je pojavila pri bolnikih, vključenih v študijo, ki so 3 dni (72 ur) prejeli visoke 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

Farmakokinetiko večkratnih intravenskih odmerkovesomeprazola, ki so jih pediatrični bolniki, stari od 0 do 18 let, prejeli 4 dni enkrat na dan (glejte poglavje 5.2), so ocenili v randomizirani, odprti, multinacionalni študiji. Varnostesomeprazola so ocenjevali pri skupno 57 bolnikih (8 otrocih starostne skupine 1–5 let). Podatki o varnosti se na splošno ujemajo z znanim varnostnim profilomesomeprazola. Novih opozoril glede varnosti niso prepoznali.

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 zaenkrat maloštevilne. Pri peroralnem odmerku 280 mg so opisani gastrointestinalni simptomi in šibkost. Enkratni peroralni odmerki 80 mg esomeprazola in intravenski odmerki 308 mg esomeprazola v obdobju 24 ur niso povzročili nobenih težav. Specifičen antidot ni znan. Esomeprazol se v veliki meri veže na plazemske beljakovine in ga zato z dializo ne moremo zlahka odstraniti iz telesa. Kot velja za vse druge primere prevelikega odmerjanja mora biti zdravljenje tudi v tem primeru simptomatsko, uporabiti pa je treba splošne podporne ukrepe.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za zdravljenje peptične razjede in gastroezofagealnega refluksa (GERB), zaviralci protonske črpalke

Oznaka ATC: A02B C05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola in zmanjša izločanje želodčne kisline po posebnem, ciljno usmerjenem mehanizmu delovanja. Je specifičen zaviralec kislinske črpalke v parietalnih celicah. Tako R-izomer kot S-izomer omeprazola imata podobno farmakodinamsko delovanje.

Mehanizem delovanja

Esomeprazol je šibka baza, ki se koncentrira in pretvori v aktivno obliko v močno kislem okolju sekretornih kanalčkov v parietalnih celicah, kjer zavira encim H^+K^+-ATP -azo – kislinsko črpalke in zavira tako bazalno kot spodbujeno izločanje želodčne kisline.

Farmakodinamični učinki

Pri bolnikih s simptomatskim gastroezofagealnim refluksom (GERB) je bil srednji čas vzdrževanja intragastričnega pH nad 4 po 5 dneh peroralnega odmerjanja 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 zdravlilu.

Med intravensko uporabo bolusne infuzije 80 mg esomeprazola v 30 minutah, ki ji je sledila neprekinjena intravenska 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.

Klinična učinkovitost in varnost

Pri odmerku 40 mg esomeprazola pride do ozdravitve refluksnega ezofagitisa pri približno 78 odstotkih bolnikov po štirih tednih zdravljenja in pri 93 odstotkih bolnikov po osmih tednih zdravljenja.

V randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani klinični študiji so sodelovali bolniki z endoskopsko potrjeno krvavitvijo peptične razjede, karakterizirano po Forrestu v Ia, Ib, IIa ali IIb (9 %, 43 %, 38 % oz. 10 %) in po naključnem izboru prejeli esomeprazol raztopino za infundiranje (n=375) ali placebo (n=389). Po opravljeni endoskopski hemostazi so bolniki prejeli 80 mg esomeprazola v obliki 30-minutne intravenske infuzije, kateri je sledila neprekinjena 72 urna infuzija v odmerku 8 mg na uro, ali placebo. Po začetnih 72 urah zdravljenja so vsi bolniki prejeli 40 mg peroralni odmerek esomeprazola, ki so ga za zaviranje izločanja želodčne kisline jemali naslednjih 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. 30 dni po zdravljenju se je krvavitev ponovila pri 7,7 % bolnikov iz skupine, ki je prejela esomeprazol, medtem ko je bilo ponovitev v skupini, ki je prejela placebo 13,6 %.

Med zdravljenjem z antisekretornimi zdravili se zaradi zmanjšane izločanja 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 pri odraslih so pri dolgotrajnem zdravljenju z esomeprazolom opazili povečano število celic ECL (celic, podobnih enterokromafinim celicam), kar bi lahko bilo povezano s povečanimi koncentracijami gastrina v serumu. Ti podatki nimajo nobenega kliničnega pomena.

Poročali so, da se pri dolgotrajnem zdravljenju z antisekrecijskimi zdravili želodčne glandularne ciste pojavljajo z nekoliko večjo pogostnostjo. Te spremembe so fiziološka posledica izrazitega zaviranja izločanja želodčne kisline. So benigne in kot kaže, tudi reverzibilne.

Zmanjšanje vsebnosti želodčne kisline 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. s *Salmonello* in *Campylobacter* in pri hospitaliziranih bolnikih možnost okužbe z *Clostridium Difficile*.

Pediatrična populacija

V s placebom nadzorovani študiji (98 bolnikov, starih 1-11 mesecev), so ocenjevali učinkovitost in varnost pri bolnikih z znaki in simptomi GERB. Bolniki so dobivali esomeprazol 1 mg/kg peroralno enkrat na dan 2 tedna (odprta faza študije), 80 bolnikov pa je bilo vključenih še za dodatne 4 tedne (dvojno slepa faza postopnega prenehanja zdravljenja). Med esomeprazolom in placebom ni bilo pomembne razlike v primarnem opazovanem dogodku, času do prenehanja zdravljenja zaradi poslabšanja simptomov.

V s placebom nadzorovani študiji (52 bolnikov, starih < 1 mesec), so ocenjevali učinkovitost in varnost pri bolnikih s simptomi GERD. Esomeprazol 0,5 mg/kg enkrat na dan so prejeli peroralno najmanj 10 dni. Med esomeprazolom in placebom ni bilo pomembne razlike v primarnem opazovanem dogodku, spremembi števila pojava simptomov GERD glede na izhodišče.

Rezultati pediatričnih študij tudi kažejo, da sta odmerka 0,5 mg/kg in 1,0 mg/kg esomeprazola pri dojenčkih, starih < 1 mesec oziroma 1 do 11 mesecev, zmanjšala srednji odstotek časa, ko je pH v požiralniku znašal < 4.

Varnostni profil je bil videti podoben kot pri odraslih.

V študiji pri pediatričnih bolnikih (starost < 1 do 17 let) z gastroezofagealnim refluksom (GERB) se je pri dolgotrajnem zdravljenju z zaviralci protonске črpalke pri 61% otrok pojavila manjša stopnja ECL celične hiperplazije z neznanim kliničnim pomenom in brez 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. Vezava esomeprazola na serumske beljakovine je 97-odstotna.

Biotransformacija

Esomeprazol se v celoti presnovi preko citokromskega sistema P450 (CYP). Poglavitni del presnove esomeprazola je odvisen od polimorfičnega CYP2C19, ki je odgovoren za tvorbo hidroksi- in demetiliranih presnovkov esomeprazola. Preostali del pa je odvisen od druge specifične izo-oblike, CYP3A4, ki je odgovorna za tvorbo esomeprazol sulfona, glavnega presnovka esomeprazola v plazmi.

Izločanje

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

Celotni plazemski očistek esomeprazola znaša približno 17 l/h po enkratnem odmerku in približno 9 l/h po večkratnih odmerkih. Razpolovni čas izločanja iz plazme znaša približno 1,3 h po večkratnih odmerkih enkrat na dan.

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

Glavni presnovki esomeprazola nimajo nobenega vpliva na izločanje želodčne kisline. Skoraj 80 % peroralnega odmerka esomeprazola se izloči v urin v obliki presnovkov, preostali del pa se izloči v blato. V urinu je mogoče najti manj kot 1 % izvirne učinkovine.

Linearnost/Nelinearnost

Skupna izpostavljenost (AUC) se pri ponavljajočih se odmerkih 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 srednja 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/uro ali 8 mg/uro) v 23,5 urah je linearno povezana z odmerkom.

Druge posebne skupine bolnikov

Slabi presnavljalci

Približno $2,9 \pm 1,5$ % populacije nima funkcionalnega encima CYP2C19; imenujemo jih slabi presnavljalci. Pri teh posameznikih presnovo esomeprazola verjetno katalizira predvsem CYP3A4. Po večkratnem dajanju odmerkov 40 mg esomeprazola enkrat na dan je bila povprečna vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času približno 100 % večja pri preiskovancih, ki zdravilo slabo presnavljajo, kot pri tistih, ki imajo funkcionalen encim CYP2C19 (dobri presnavljalci). Srednje vrednosti največje plazemske koncentracije so se povečale za približno 60 %. Podobne razlike so opazili tudi pri intravenski aplikaciji esomeprazola. Ti izsledki nimajo nikakršnega vpliva na odmerjanje esomeprazola.

Spol

Po enkratnem peroralnem 40 mg odmerku esomeprazola je povprečna vrednost površine pod krivuljo plazemske koncentracije po času za približno 30 % večja pri ženskah kot pri moških. Po večkratnem odmerjanju enkrat na dan ni vidnih razlik med spoloma. Podobne razlike so opazili tudi pri intravenski aplikaciji esomeprazola. Ti izsledki nimajo nikakršnega vpliva na odmerjanje esomeprazola.

Okvara jeter

Presnova esomeprazola je lahko oslABLjena pri bolnikih z blagimi do zmernimi motnjami delovanja jeter. Hitrost presnove je zmanjšana pri bolnikih s hudimi motnjami delovanja jeter, kar povzroči podvojitev izpostavljenosti esomeprazolu. Zato pri bolnikih z GERB, ki imajo hudo okvaro jeter ne sme biti presežen največji odmerek 20 mg.

Pri bolnikih s krvavečim ulkusom in s hudo okvaro jeter, po začetnem bolusnem odmerku 80 mg lahko zadošča neprekinjena intravenska infuzija v največjem odmerku 4 mg/uro 71,5 ur. Pri odmerjanju enkrat na dan se esomeprazol ali njegovi glavni presnovki ne kopičijo.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic niso opravili nobenih raziskav. Ker se presnovki esomeprazola izločajo preko ledvic, izvirna učinkovina pa ne, ni pričakovati, da bi bila presnova esomeprazola pri bolnikih z zmanjšanim delovanjem ledvic spremenjena.

Starejši

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

Pediatrična populacija

V randomizirani, odprti, multinacionalni študiji večkratnega odmerjanja so dajali esomeprazol 4 dni enkrat na dan s 3-minutnim intravenskim 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 intravenskega injiciranja pri pediatričnih bolnikih in zdravih odraslih. Vrednosti v preglednici so geometrijske sredine (razpon). 20 mg 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 prejeli 40 mg odmerek, ter po prenehanju infuzije pri odraslih, ki so prejeli 20 mg 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 starostne skupine od 0 do 1 meseca je bil opredeljen kot bolnik s korigirano starostjo ≥ 32 dopolnjenih tednov in < 44 dopolnjenih tednov, pri čemer je bila korigirana starost vsota gestacijske starosti in starosti po rojstvu v dopolnjenih tednih. Bolnik starostne skupine od 1 do 11 mesecev je imel korigirano starost ≥ 44 dopolnjenih tednov.

** Dva bolnika izvzeta, 1 najverjetneje s počasno presnovo preko CYP2C19 ter 1 na sočasnem zdravljenju z zaviralcem CYP3A4.

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

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Predklinični 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 na podganah, ki so peroralno prejemale racemno zmes 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 oblikeesomeprazola se ni pojavila iritacija žilja, prisotna je bila le blaga vnetna reakcija na mestu aplikacije po subkutaniem (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 mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Prašek za raztopino za infundiranje: 2 leti

Rok uporabnosti rekonstituirane/razredčene raztopine za infundiranje:

Stabilnost rekonstituirane raztopine:

Kemijska in fizikalna stabilnost pripravljene raztopine je dokazna za obdobje 12 ur, če je hranjena pri temperaturi 25°C, zaščitena pred svetlobo, oziroma za 24 ur, če je hranjena pri 5°C ± 3 °C, zaščitena pred svetlobo.

Z mikrobiološkega stališča je treba izdelek uporabiti takoj. Če ni uporabljen takoj, je za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo odgovoren uporabnik; ta čas običajno ni daljši od 24 ur pri temperaturi 5°C ± 3°C, razen če sta bila rekonstitucija/redčenje opravljena v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih pogojih.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 30 °C.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Zdravilo Nillar je pakirano v 5 mililitrske steklene vialje iz brezbarvnega stekla hidrolitske odpornosti notranje površine tipa I. Vsaka viala je zaprta z gumijastim zamaškom in zaporko iz aluminija/polipropilena.

Velikosti pakiranja: 1, 5, 10, 20 vial.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

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

Samo za enkratno uporabo.

Pri uporabi 20 mg odmerka lahko uporabite samo polovico rekonstituirane raztopine.

Neuporabljeno raztopino zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Injekcija 40 mg

Raztopino za injiciranje (8 mg/ml) pripravite z dodajanjem 5 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za intravensko uporabo v vialo z esomeprazolom 40 mg.

Rekonstituirana raztopina za injiciranje je bistra in brezbarvna.

Infuzija 40 mg

Raztopino za infundiranje pripravite z raztapljanjem vsebine ene vial esomeprazola 40 mg v 100 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za intravensko uporabo.

Infuzija 80 mg

Raztopino za infundiranje pripravimo tako, da raztopimo vsebino dveh 40 mg vial esomeprazola v 100 ml 0,9 % raztopine natrijevega klorida za intravensko uporabo.

Rekonstituirana raztopina za infundiranje je bistra in brezbarvna.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Lek farmacevtska družba d.d., Verovškova 57, 1526 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/11/01111/001-004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. 08. 2011

Datum zadnjega podaljšanja: 27. 03. 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

6.6.2017