

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Esomeprazole Olikla 40 mg prášek pro injekční/infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje 40 mg esomeprazolu (ve formě sodné soli).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro injekční/infuzní roztok.

Bílý nebo téměř bílý porézni a homogenní lyofilizovaný prášek.

pH rekonstituovaného roztoku je 9,5–11.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Esomeprazole Olikla je indikován:

Dospělí

- k žaludeční antisekreční léčbě v případě, kdy není perorální podání možné, jako je:
 - refluxní choroba jícnu (GERD) u pacientů s ezofagitidou a/nebo závažnými příznaky refluxu;
 - zhojení žaludečních vředů souvisejících s léčbou nesteroidními protizánětlivými léky (NSAID);
 - prevence žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s léčbou NSAID u rizikových pacientů;
 - prevence opětovného krvácení po terapeutické endoskopii akutních krvácejících žaludečních nebo duodenálních vředů.

Děti a dospívající ve věku 1–18 let

- k žaludeční antisekreční léčbě v případě, kdy není perorální podání možné, jako je:
 - refluxní choroba jícnu (GERD) u pacientů s ezofagitidou a/nebo závažnými příznaky refluxu.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dospělí

Žaludeční antisekreční léčba, pokud není možné perorální podání

Pacienti, kteří nemohou užívat perorální léky, mohou být léčeni parenterálně dávkou 20–40 mg jednou denně. Pacienti s refluxní ezofagitidou mají být léčeni dávkou 40 mg jednou denně. Pacienti léčení symptomaticky pro refluxní onemocnění mají být léčeni dávkou 20 mg jednou denně.

Při hojení žaludečních vředů souvisejících s léčbou NSAID je obvyklá dávka 20 mg jednou denně. Pro prevenci žaludečních a duodenálních vředů souvisejících s léčbou NSAID mají být riziková pacienta

lčeni dvkou 20 mg jednou denn. Doba trvání intravenózní lčby je obvykle krátká a přechod na perorální lčbu má být proveden co nejdříve.

Prevence opětovného krvácení ze žaludečních a duodenálních vředů

Po terapeutické endoskopii akutních krvácejících žaludečních nebo duodenálních vředů má být podáváno 80 mg jako bolusová infuze po dobu 30 minut, která je následována kontinuální intravenózní infuzí 8 mg/h podávanou po dobu 3 dnů (72 hodin).

Po období parenterální lčby má následovat perorální antisekreční lčba.

Způsob podání

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Injekce

Dávka 40 mg

5 ml rekonstituovaného roztoku (8 mg/ml) má být podáváno jako intravenózní injekce po dobu nejméně 3 minut.

Dávka 20 mg

2,5 ml nebo polovina rekonstituovaného roztoku (8 mg/ml) má být podáváno jako intravenózní injekce po dobu nejméně 3 minut. Veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován.

Infuze

Dávka 40 mg

Rekonstituovaný roztok má být podáván formou intravenózní infuze po dobu 10 až 30 minut.

Dávka 20 mg

Polovina rekonstituovaného roztoku má být podávána formou intravenózní infuze po dobu 10 až 30 minut. Veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován.

Bolusová dávka 80 mg

Rekonstituovaný roztok má být podáván jako kontinuální intravenózní infuze po dobu 30 minut.

Dávka 8 mg/h

Rekonstituovaný roztok má být podáván formou kontinuální intravenózní infuze po dobu 71,5 hodiny (vypočtená rychlost infuze 8 mg/h; doba použitelnosti rekonstituovaného roztoku je uvedena v bodě 6.3).

Zvláštní skupiny pacientů

Pacienti s poruchou funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky. Vzhledem k omezeným zkušenostem u pacientů s těžkou renální insuficiencí mají být tito pacienti lčeni s opatrností (viz bod 5.2).

Pacienti s poruchou funkce jater

GERD: U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater nemá být překročena maximální denní dávka 20 mg přípravku Esomeprazole Olikla (viz bod 5.2).

Krvácející vředy: U pacientů s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater není nutná úprava dávky. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater může být po úvodní bolusové dávce 80 mg přípravku Esomeprazole Olikla dostatečná kontinuální intravenózní infuzní dávka 4 mg/h podávaná po dobu 71,5 hodiny (viz bod 5.2).

Starší pacienti

U starších pacientů není nutná úprava dávky.

Pediatrická populace

Dávkování

Děti a dospívající ve věku 1–18 let

Žaludeční antisekreční léčba, pokud není možné perorální podání

Pacienti, kteří nemohou užívat perorální léky, mohou být léčeni parenterálně jednou denně po část celkového období léčby GERD (viz dávky v tabulce níže).

Obvykle má být doba trvání intravenózní léčby krátká a přechod na perorální léčbu má být proveden co nejdříve.

Doporučené dávkování intravenózního esomeprazolu:

| Věková skupina | Léčba erozivní refluxní ezofagitidy | Symptomatická léčba GERD |
|-----------------------|---|---------------------------------|
| 1–11 let | Tělesná hmotnost < 20 kg: 10 mg jednou denně Tělesná hmotnost ≥ 20 kg: 10 mg nebo 20 mg jednou denně | 10 mg jednou denně |
| 12–18 let | 40 mg jednou denně | 20 mg jednou denně |

Způsob podání

Návod k rekonstituci tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6 Injekce.

Injekce

Dávka 40 mg

5 ml rekonstituovaného roztoku (8 mg/ml) má být podáváno jako intravenózní injekce po dobu nejméně 3 minut.

Dávka 20 mg

2,5 ml nebo polovina rekonstituovaného roztoku (8 mg/ml) má být podáváno jako intravenózní injekce po dobu nejméně 3 minut. Veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován.

Dávka 10 mg

1,25 ml (8 mg/ml) má být podáváno jako intravenózní injekce po dobu nejméně 3 minut. Veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován.

Infuze

Dávka 40 mg

Rekonstituovaný roztok má být podáván formou intravenózní infuze po dobu 10 až 30 minut.

Dávka 20 mg

Polovina rekonstituovaného roztoku má být podávána formou intravenózní infuze po dobu 10 až 30 minut. Veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován.

Dávka 10 mg

Čtvrtina rekonstituovaného roztoku má být podávána formou intravenózní infuze po dobu 10 až 30 minut.

Veškerý nepoužitý roztok má být zlikvidován.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku, na další substituované benzimidazoly nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Esomeprazol se nesmí užívat současně s nelfinavirem (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Při výskytu jakýchkoli varovných symptomů (např. významný nezamýšlený úbytek tělesné hmotnosti, opakované zvracení, dysfagie, hematemaze nebo melena) a v případě podezření nebo potvrzení žaludečního vředu je třeba vyloučit malignitu, jelikož léčba přípravkem Esomeprazole Olikla může zmírňovat symptomy a tím oddálit stanovení správné diagnózy.

Gastrointestinální infekce

Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella* a *Campylobacter* (viz bod 5.1).

Absorpce vitamínu B₁₂

Esomeprazol, stejně jako všechny přípravky potlačující sekreci žaludeční kyseliny, může snížit absorpci vitamínu B₁₂ (kyanokobalamin) v důsledku hypo- nebo achlorhydrie. To je třeba vzít v úvahu u pacientů se sníženými tělesnými zásobami vitamínu B₁₂ nebo s rizikovými faktory pro sníženou absorpci vitamínu B₁₂ při dlouhodobé léčbě.

Hypomagnezemie

U pacientů léčených inhibitory protonové pumpy (PPI), jako je esomeprazol, po dobu nejméně tří měsíců a ve většině případů po dobu jednoho roku byly hlášeny případy závažné hypomagnezemie. Mohou se objevit závažné příznaky hypomagnezemie, jako je únava, tetanie, delirium, křeče, závrať a ventrikulární arytmie, které však mohou začít nenápadně a mohou být přehlédnuty. U většiny postižených pacientů se hypomagnezemie zmírnila po zahájení suplementace magnezíem a ukončení léčby PPI.

U pacientů, u nichž je plánována dlouhodobá léčba nebo kteří užívají PPI společně s digoxinem nebo léčivými přípravky, které mohou způsobit hypomagnezemií (např. diuretika), mají zdravotníci zvážit vyšetření hladiny hořčíku před zahájením léčby a pravidelně během léčby.

Riziko fraktur

Inhibitory protonové pumpy, obzvláště pokud jsou podávány ve vysokých dávkách a dlouhodobě (déle než 1 rok), mohou mírně zvyšovat riziko fraktur celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů, zejména u starších osob a osob s dalšími známými rizikovými faktory.

Podle výsledků observačních studií mohou inhibitory protonové pumpy zvyšovat celkové riziko vzniku fraktur o 10–40 %. K tomuto zvýšení mohou částečně přispívat jiné rizikové faktory.

Pacientům s rizikem osteoporózy má být poskytována péče podle současných klinických pokynů a mají mít zajištěn dostatečný přísun vitamínu D a kalcia.

Subakutní kožní lupus erythematoses (SCLE)

S léčbou inhibitory protonové pumpy jsou velmi vzácně spojeny případy SCLE. Pokud se objeví léze, zejména na místech, kde je kůže vystavena slunečnímu záření, a pokud jsou tyto léze doprovázeny bolestí kloubů, pacient má neprodleně vyhledat lékařskou pomoc a lékař má zvážit ukončení léčby přípravkem Esomeprazole Olikla. SCLE, který se vyvinul po předchozí léčbě některým inhibitory protonové pumpy, může zvyšovat riziko SCLE i při léčbě jinými inhibitory protonové pumpy.

Kombinace s jinými léčivými přípravky

Souběžné podávání esomeprazolu s atazanavirem se nedoporučuje (viz bod 4.5). Pokud je souběžné užívání atazanaviru a inhibitoru protonové pumpy považováno za nezbytné, doporučuje se pečlivě klinické sledování v kombinaci se zvýšením dávky atazanaviru na 400 mg se 100 mg ritonaviru; dávka esomeprazolu nemá překročit 20 mg.

Esomeprazol je inhibitorem CYP2C19. Při zahajování nebo ukončování léčby esomeprazolem je nutné vzít v úvahu potenciální interakce s léčivými přípravky, které jsou metabolizovány CYP2C19. Byla pozorována interakce mezi klopidogrelem a esomeprazolem (viz bod 4.5). Klinický význam této interakce není jasný. Z preventivních důvodů se souběžné použití esomeprazolu s klopidogrelem nedoporučuje.

Závažné kožní nežádoucí účinky (SCAR)

V souvislosti s léčbou esomeprazolem byly velmi vzácně hlášeny závažné kožní nežádoucí účinky, jako je erythema multiforme (EM), Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), které mohou být život ohrožující.

Pacienti mají být poučeni o známkách a příznacích závažných kožních reakcí EM/SJS/TEN/DRESS a mají okamžitě vyhledat lékaře při zpozorování jakýchkoli varovných známek a příznaků.

Léčba esomeprazolem má být při známkách a příznacích závažných kožních reakcí okamžitě ukončena a podle potřeby má být poskytnuta další lékařská péče/pečlivé sledování.

U pacientů s EM/SJS/TEN/DRESS nesmí být léčba esomeprazolem nikdy znovu zahájena.

Interference s laboratorními testy

Zvýšená hladina chromograninu A (CgA) může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Aby se tomu předešlo, je třeba léčbu přípravkem Esomeprazole Olikla přerušit alespoň 5 dní před měřením hodnoty CgA (viz bod 5.1). Pokud se koncentrace CgA a gastrinu po úvodním měření nevrátí do referenčního rozmezí, je nutné měření zopakovat po 14 dnech od přerušení léčby inhibítorem protonové pumpy.

Informace o pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Vliv esomeprazolu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků

Inhibitory proteáz

U omeprazolu byla hlášena interakce s některými inhibitory proteáz. Klinický význam a mechanismy těchto interakcí nejsou vždy známy. Zvýšené žaludeční pH během léčby omeprazolem může ovlivnit absorpci inhibitorů proteáz. Další možné mechanismy interakcí nastávají prostřednictvím inhibice CYP2C19.

Při léčbě atazanavirem a nelfinavirem byly hlášeny snížené sérové hladiny při souběžném podávání s omeprazolem a souběžné užívání se nedoporučuje. Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) s atazanavirem 300 mg/ritonavirem 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k podstatnému snížení expozice atazanaviru (zhruba 75% pokles hodnot plochy pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase [AUC], C_{max} a C_{min}). Zvýšení dávky atazanaviru na 400 mg nekompensovalo vliv omeprazolu na expozici atazanaviru. Souběžné podávání omeprazolu (20 mg jednou denně) s atazanavirem 400 mg/ritonavirem 100 mg zdravým dobrovolníkům vedlo k poklesu expozice atazanaviru přibližně o 30 % ve srovnání s expozicí pozorovanou u atazanaviru 300 mg/ritonaviru 100 mg jednou denně bez omeprazolu 20 mg jednou denně. Souběžné podávání omeprazolu (40 mg jednou denně) snížilo průměrné AUC, C_{max} a C_{min} nelfinaviru o 36–39 % a průměrné AUC, C_{max} a C_{min} farmakologicky aktivního metabolitu M8 o 75–92 %. Vzhledem k podobným farmakodynamickým účinkům a farmakokinetickým vlastnostem omeprazolu a esomeprazolu se souběžné užívání esomeprazolu a atazanaviru nedoporučuje (viz bod 4.4) a souběžné užívání esomeprazolu a nelfinaviru je kontraindikováno (viz bod 4.3).

Při souběžném užívání sachinaviru (s ritonavirem) a omeprazolu (40 mg jednou denně) byly hlášeny zvýšené sérové koncentrace sachinaviru (80 – 100 %). Léčba omeprazolem 20 mg jednou denně neměla vliv na expozici darunaviru (s ritonavirem) a amprenaviru (s ritonavirem). Léčba esomeprazolem 20 mg jednou denně neměla vliv na expozici amprenaviru (s ritonavirem a bez ritonaviru). Léčba omeprazolem 40 mg jednou denně neměla vliv na expozici lopinaviru (s ritonavirem).

Methotrexát

Při souběžném podávání s PPI byly u některých pacientů hlášeny zvýšené hladiny methotrexátu. Při podávání vysokých dávek methotrexátu je třeba zvážit dočasné přerušení léčby esomeprazolem.

Takrolimus

Bylo hlášeno, že souběžné podávání esomeprazolu zvyšuje sérové koncentrace takrolimu. Doporučuje se provádět zesílené monitorování koncentrací takrolimu, stejně jako sledování funkce ledvin (clearance kreatininu), a pokud je třeba, upravit dávku takrolimu.

Léčivé přípravky, jejichž absorpce závisí na hodnotě pH

Potlačení sekrece žaludeční kyseliny během léčby esomeprazolem a dalšími inhibitory protonové pumpy může u léčivých přípravků vést ke snižování nebo zvyšování absorpce, která závisí na hodnotě pH v žaludku. Stejně jako u jiných léčivých přípravků, které snižují žaludeční aciditu, může být v průběhu léčby esomeprazolem snížena absorpce léčivých přípravků, jako je ketokonazol, itraconazol a erlotinib, a zvýšena absorpce digoxinu. Souběžná léčba omeprazolem (20 mg denně) a digoxinem zvýšila u zdravých dobrovolníků biologickou dostupnost digoxinu o 10 % (až o 30 % u 2 z 10 dobrovolníků). Vzácně byla hlášena toxicita digoxinu. U starších pacientů je nicméně třeba opatrnosti, pokud je esomeprazol podáván ve vysokých dávkách. Sledování terapeutického účinku digoxinu má být v takových případech zesíleno.

Léčivé přípravky metabolizované prostřednictvím CYP2C19

Esomeprazol inhibuje CYP2C19, hlavní enzym metabolizující esomeprazol. Proto při kombinaci esomeprazolu s léčivými látkami metabolizovanými prostřednictvím CYP2C19, jako je diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin atd., mohou být koncentrace těchto léčivých látek v krevní plazmě zvýšené a může být potřebné snížení dávky. S vysokou dávkou intravenózního režimu (80 mg + 8 mg/h) nebyly provedeny žádné studie interakcí *in vivo*. Účinek esomeprazolu na léčivé přípravky metabolizované CYP2C19 může být při tomto režimu výraznější a pacienti mají být během třídní intravenózní léčby pečlivě sledováni, zda nedochází k nežádoucím účinkům.

Diazepam

Souběžné perorální podávání 30 mg esomeprazolu vedlo ke snížení clearance substrátu CYP2C19 diazepamu o 45 %.

Fenytoin

Souběžné perorální podávání 40 mg esomeprazolu a fenytoinu vedlo u pacientů s epilepsií ke zvýšení plazmatických hladin fenytoinu o 13 %. Doporučuje se sledovat plazmatické koncentrace fenytoinu při zahájení nebo ukončení léčby esomeprazolem.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednou denně) zvyšoval hodnoty C_{max} a AUC vorikonazolu (substrát CYP2C19) o 15 %, respektive 41 %.

Cilostazol

Omeprazol i esomeprazol působí jako inhibitory CYP2C19. Ve zkříženě uspořádané studii zvýšil omeprazol, který byl podáván v dávkách 40 mg zdravým dobrovolníkům, C_{max} a AUC cilostazolu o 18 %, respektive 26 %, a jednoho z jeho aktivních metabolitů o 29 %, respektive o 69 %.

Cisaprid

Souběžné perorální podávání 40 mg esomeprazolu a cisapridu zdravým dobrovolníkům vedlo ke zvýšení AUC o 32 % a prodloužení eliminačního biologického poločasu ($t_{1/2}$) cisapridu o 31 %, ale bez výrazného zvýšení maximálních plazmatických hladin cisapridu. Mírně prodloužený interval QTc, pozorovaný při podávání samotného cisapridu, se dále neprodlužoval při podání cisapridu v kombinaci s esomeprazolem.

Warfarin

Souběžné perorální podávání 40 mg esomeprazolu pacientům léčeným warfarinem v klinické studii ukázalo, že doby koagulace byly v přijatelném rozmezí. Avšak po uvedení perorálního esomeprazolu na trh bylo při souběžné léčbě hlášeno několik izolovaných případů klinicky významně zvýšených

hodnot INR. Při zahajování a ukončování souběžné léčby esomeprazolem během léčby warfarinem a jinými kumarinovými deriváty se doporučuje sledování.

Klopidogrel

Výsledky studií u zdravých dobrovolníků prokázaly farmakokinetickou (FK)/farmakodynamickou (FD) interakci mezi klopidogrelem (300 mg nasycovací dávka/75 mg denní udržovací dávka) a esomeprazolem (40 mg perorálně denně), která vedla ke snížené expozici aktivnímu metabolitu klopidogrelu v průměru o 40 % a ke snížení maximální inhibice agregace trombocytů (indukované ADP) v průměru o 14 %. Ve studii se zdravými dobrovolníky, kde byl klopidogrel podáván s fixní kombinací esomeprazolu 20 mg + kyseliny acetylsalicylové (ASA) 81 mg, došlo ke snížení expozice aktivnímu metabolitu klopidogrelu téměř o 40 % ve srovnání s podáváním samotného klopidogrelu. Maximální úroveň inhibice agregace trombocytů (indukované ADP) však byla u těchto subjektů stejná v obou skupinách (samotný klopidogrel a klopidogrel v kombinaci s esomeprazolem + ASA).

Z observačních i klinických studií byly hlášeny nekonzistentní údaje týkající se klinických důsledků FK/FD interakce esomeprazolu, pokud jde o závažné kardiovaskulární příhody. Jako preventivní opatření je doporučeno zabránit souběžnému podávání esomeprazolu a klopidogrelu.

Zkoumané léčivé přípravky, u kterých nebyla zjištěna klinicky relevantní interakce

Amoxicilin a chinidin

Bylo prokázáno, že esomeprazol nemá klinicky významný vliv na farmakokinetiku amoxicilinu nebo chinidinu.

Naproxen a rofekoxib

Krátkodobé klinické studie, které hodnotily souběžné podávání esomeprazolu a naproxenu nebo rofekoxibu, neprokázaly klinicky relevantní farmakokinetické interakce.

Vliv jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku esomeprazolu

Léčivé přípravky, které inhibují CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Esomeprazol je metabolizován prostřednictvím CYP2C19 a CYP3A4. Souběžné perorální podávání esomeprazolu a inhibitoru CYP3A4 klarithromycinu (500 mg dvakrát denně) vedlo k dvojnásobné expozici esomeprazolu (vyjádřené jako AUC). Souběžné podávání esomeprazolu a kombinovaného inhibitoru CYP2C19 a CYP3A4 může vést k více než dvojnásobné expozici esomeprazolu. Inhibitor CYP2C19 a CYP3A4 vorikonazol zvyšoval hodnotu AUC omeprazolu o 280 %. V žádné z těchto situací není pravidelně vyžadována úprava dávky esomeprazolu. Úpravu dávky je však třeba zvážit u pacientů se závažnou poruchou funkce jater a při indikaci dlouhodobé léčby.

Léčivé přípravky, které indukují CYP2C19 a/nebo CYP3A4

Léčivé přípravky, o kterých je známo, že indukují buď CYP2C19, nebo CYP3A4, nebo oba (např. rifampicin nebo třezalka tečkovaná), mohou vést k poklesu hladin esomeprazolu v séru zrychlením metabolismu esomeprazolu.

Pediatrická populace

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Klinické údaje o expozici léčivých přípravků obsahujících esomeprazol v těhotenství nejsou dostatečné. U racemické směsi omeprazolu neukazují údaje z velkého počtu exponovaných těhotenství na základě epidemiologických studií žádné malformační nebo fetotoxické účinky. Studie s esomeprazolem u zvířat neukázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky na embryonální/fetální vývoj. Studie s racemickou směsí u zvířat neukázaly přímé ani nepřímé škodlivé účinky na průběh březosti, vrhu nebo na postnatální vývoj.

Při předepisování přípravku Esomeprazole Olikla těhotným ženám je nutná opatrnost. Údaje získané ze středně velkého souboru těhotných žen (mezi 300 – 1 000 ukončených těhotenství) nenaznačují žádné malformační účinky nebo fetální/neonatální toxicitu esomeprazolu. Studie reprodukční toxicity u zvířat nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3).

Kojení

Není známo, zda se esomeprazol vylučuje do lidského mateřského mléka. Nebyly provedeny žádné studie u kojících žen. Proto se přípravek Esomeprazole Olikla nemá používat v období kojení.

Fertilita

Studie u zvířat s racemickou směsí omeprazolu podávaného perorálně nenaznačují vliv na fertilitu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Esomeprazol má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Byly hlášeny nežádoucí účinky, jako je závrať (méně časté) a rozmazané vidění (méně časté), (viz bod 4.8). Pacienti nemají řídit nebo obsluhovat stroje, pokud jsou takto postiženi.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

V klinických studiích (a také během používání po uvedení přípravku na trh) byly mezi nežádoucími účinky nejčastěji hlášeny bolest hlavy, bolest břicha, průjem a nauzea. Bezpečnostní profil je navíc podobný pro různé lékové formy, terapeutické indikace, věkové skupiny a skupiny pacientů. Nebyly identifikovány žádné nežádoucí účinky závislé na dávce.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

V klinických studiích s esomeprazolem podávaným perorálně nebo intravenózně a v období po uvedení přípravku na trh s perorálně podávaným esomeprazolem byly identifikovány následující nežádoucí účinky nebo na tyto účinky vzniklo podezření. Účinky jsou klasifikovány podle frekvence: velmi časté $\geq 1/10$; časté $\geq 1/100$ až $< 1/10$; méně časté $\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$; vzácné $\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$; velmi vzácné $< 1/10\ 000$; není známo (z dostupných údajů nelze určit).

| Třída orgánových systémů | Frekvence | Nežádoucí účinek |
|--|--------------|--|
| Poruchy krve a lymfatického systému | Vzácné | Leukopenie, trombocytopenie |
| | Velmi vzácné | Agranulocytóza, pancytopenie |
| Poruchy imunitního systému | Vzácné | Hypersenzitivní reakce, např. horečka, angioedém a anafylaktická reakce/šok |
| Poruchy metabolismu a výživy | Méně časté | Periferní edém |
| | Vzácné | Hyponatremie |
| | Není známo | Hypomagnezemie (viz bod 4.4); těžká hypomagnezemie může korelovat s hypokalcemií. Hypomagnezemie může také souviset s hypokalemií. |
| Psychiatrické poruchy | Méně časté | Insomnie |
| | Vzácné | Agitovanost, zmatenost, deprese |
| | Velmi vzácné | Agresivita, halucinace |
| Poruchy nervového systému | Časté | Bolest hlavy |
| | Méně časté | Závrať, parestezie, somnolence |
| | Vzácné | Porucha chuti |
| Poruchy oka | Méně časté | Rozmazané vidění |
| Poruchy ucha a labyrintu | Méně časté | Vertigo |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | Vzácné | Bronchospasmus |

| | | |
|---|--------------|---|
| Gastrointestinální poruchy | Časté | Bolest břicha, zácpa, průjem, plynatost, nauzea/zvracení, polypy ze žlázek fundu žaludku (benigní) |
| | Méně časté | Sucho v ústech |
| | Vzácné | Stomatitida, gastrointestinální kandidóza |
| | Není známo | Mikroskopická kolitida |
| Poruchy jater a žlučových cest | Méně časté | Zvýšené hladiny jaterních enzymů |
| | Vzácné | Hepatitida se žloutenkou nebo bez žloutenky |
| | Velmi vzácné | Selhání jater, jaterní encefalopatie u pacientů s preexistujícím onemocněním jater |
| Poruchy kůže a podkožní tkáň | Časté | Reakce v místě vpichu* |
| | Méně časté | Dermatitida, svědění, vyrážka, kopřivka |
| | Vzácné | Alopecie, fotosenzitivita |
| | Velmi vzácné | Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom, toxická epidermální nekrolýza (TEN), léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS) |
| | Není známo | Subakutní kožní lupus erythematoses (viz bod 4.4) |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň | Méně časté | Fraktury celkového proximálního femuru, distálního konce předloktí a obratlů (viz bod 4.4) |
| | Vzácné | Bolest kloubů, bolest svalů |
| | Velmi vzácné | Svalová slabost |
| Poruchy ledvin a močových cest | Velmi vzácné | Intersticiální nefritida; u některých pacientů bylo souběžně hlášeno renální selhání |
| Poruchy reprodukčního systému a prsu | Velmi vzácné | Gynekomastie |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Vzácné | Malátnost, zvýšené pocení |

*Reakce v místě vpichu byly pozorovány především ve studii s expozicí vysokým dávkám po dobu 3 dnů (72 hodin). Viz bod 5.3.

V ojedinělých případech kriticky nemocných pacientů, jimž byl podán omeprazol (racemát) intravenózní injekcí, byly hlášeny ireverzibilní poruchy zraku, zejména při léčbě vysokými dávkami, ale příčinná souvislost nebyla prokázána.

Pediatrická populace

Byla provedena randomizovaná, otevřená mezinárodní studie, která hodnotila farmakokinetiku esomeprazolu při opakovaných intravenózních dávkách jednou denně po dobu 4 dnů u pediatrických pacientů ve věku 0 až 18 let (viz bod 5.2). Do hodnocení bezpečnosti bylo zařazeno celkem 57 pacientů (8 dětí ve věkové skupině 1–5 let). Výsledky bezpečnosti odpovídají známému bezpečnostnímu profilu esomeprazolu a nebyly identifikovány žádné nové bezpečnostní signály.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

4.9 Předávkování

Dosavadní zkušenosti s úmyslným předávkováním jsou velmi omezené. V souvislosti s perorální dávkou 280 mg byly popsány gastrointestinální příznaky a slabost. Podání jednorázové perorální dávky 80 mg esomeprazolu a intravenózní dávky 308 mg esomeprazolu v průběhu 24 hodin bylo bez komplikací. Není známo žádné specifické antidotum. Esomeprazol se ve velké míře váže na plazmatické bílkoviny, a není proto snadno dialyzovatelný. Jako v každém případě předávkování má být léčba symptomatická a mají být přijata obecná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Inhibitory protonové pumpy, ATC kód: A02BC05

Esomeprazol je S-izomer omeprazolu a snižuje sekreci žaludeční kyseliny specifickým cíleným mechanismem účinku. Je specifickým inhibitorem protonové pumpy v parietální buňce. R-izomer i S-izomer omeprazolu mají podobný farmakodynamický účinek.

Mechanismus účinku

Esomeprazol je slabá báze, která se koncentruje a přeměňuje na aktivní formu ve vysoce kyselém prostředí sekrečních kanálků parietální buňky, kde inhibuje enzym $H^+K^+-ATPázu$ – protonovou pumpu – a inhibuje bazální i stimulovanou sekreci kyseliny.

Farmakodynamické účinky

Po 5 dnech perorálního podávání esomeprazolu v dávkách 20 mg a 40 mg se intragastrické pH vyšší než 4 udržuje v průměru 13 hodin, respektive 17 hodin v rámci 24hodinového intervalu u pacientů se symptomatickým onemocněním GERD. Tento účinek je podobný bez ohledu na to, zda je esomeprazol podáván perorálně nebo intravenózně.

Při použití veličiny AUC místo koncentrace v krevní plazmě byl po perorálním podání esomeprazolu prokázán vztah mezi inhibicí sekrece kyseliny a expozicí léčivé látky.

Při intravenózním podávání dávky 80 mg esomeprazolu ve formě bolusové infuze po dobu 30 minut s pokračující kontinuální intravenózní infuzí 8 mg/h po dobu 23,5 hodiny se u zdravých dobrovolníků udržovalo intragastrické pH nad hodnotou 4, respektive 6, po dobu průměrně 21 hodin, respektive 11–13 hodin v rámci 24hodinového intervalu.

Ke zhojení refluxní ezofagitidy při podávání esomeprazolu 40 mg dochází zhruba u 78 % pacientů po 4 týdnech a u 93 % pacientů po 8 týdnech perorální léčby.

V randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studii byli pacienti s endoskopicky potvrzeným krvácením z peptického vředu charakterizovaným jako Forrest Ia, Ib, IIa nebo IIb (9 %, 43 %, 38 % resp. 10 %) randomizováni do skupiny dostávající esomeprazol ve formě infuzního roztoku (n=375) nebo do skupiny dostávající placebo (n=389). Po endoskopickém navození hemostázy byl pacientům podáván buď esomeprazol v dávce 80 mg jako intravenózní infuze po dobu 30 minut s pokračující kontinuální infuzí o rychlosti 8 mg/h, nebo placebo podávané po dobu 72 hodin. Po počáteční 72hodinové fázi dostávali všichni pacienti otevřeně 40 mg esomeprazolu perorálně po dobu 27 dnů k supresi kyselé žaludeční sekrece. Výskyt opětovného krvácení v průběhu 3 dnů byl 5,9 % u skupiny léčené esomeprazolem a 10,3 % u skupiny, která dostávala placebo. Po

30 dnech léčby byl výskyt opětovného krvácení u skupiny léčené esomeprazolem 7,7 %, zatímco u skupiny s placebem 13,6 %.

Během léčby antisekretoriky dochází v reakci na sníženou sekreci žaludeční kyseliny ke zvýšení sérové hladiny gastrinu. V důsledku snížené žaludeční acidity se zvyšuje také koncentrace CgA. Zvýšená hladina CgA může interferovat s vyšetřením neuroendokrinních tumorů. Z dostupných publikovaných údajů vyplývá, že léčba inhibitory protonové pumpy má být přerušena 5 dnů až 2 týdny před měřením CgA. To umožní, aby se hladiny CgA, které mohou být falešně zvýšeny v důsledku léčby PPI, navrátily do referenčního rozmezí.

Během dlouhodobé léčby perorálně podávaným esomeprazolem byl u dětí i dospělých pozorován zvýšený počet ECL buněk, který pravděpodobně souvisí se zvýšenou hladinou gastrinu v séru. Tato zjištění nejsou považována za klinicky významná.

Během dlouhodobé perorální léčby antisekrečními léčivými látkami byla hlášena poněkud zvýšená frekvence výskytu žaludečních žlázových cyst. Tyto změny jsou fyziologickým důsledkem účinné inhibice kyselý žaludeční sekrece, jsou benigní a zdají se být reverzibilní.

Snížená kyselost žaludku dosahovaná jakýmkoli způsobem, včetně užívání inhibitorů protonové pumpy, zvyšuje v žaludku počty bakterií, které se normálně vyskytují v gastrointestinálním traktu. Léčba inhibitory protonové pumpy může vést k mírně zvýšenému riziku gastrointestinálních infekcí, jako je *Salmonella* a *Campylobacter* a u hospitalizovaných pacientů případně *Clostridioides difficile*.

Pediatrická populace

Ve studii kontrolované placebem (98 pacientů ve věku 1–11 měsíců) byla hodnocena účinnost a bezpečnost u pacientů se známkami a příznaky GERD. Esomeprazol v dávce 1 mg/kg jednou denně byl podáván perorálně po dobu 2 týdnů (otevřená fáze) a 80 pacientů bylo zařazeno na další 4 týdny (dvojitě zaslepená fáze s vysazením léčby). Primární cílový ukazatel, čas do ukončení léčby z důvodu zhoršení příznaků, se významně nelišil mezi esomeprazolem a placebem.

Ve studii kontrolované placebem (52 pacientů ve věku < 1 měsíc) byla hodnocena účinnost a bezpečnost u pacientů s příznaky GERD. Esomeprazol 0,5 mg/kg jednou denně byl podáván perorálně po dobu minimálně 10 dnů. V primárním cílovém ukazateli, změně počtu výskytu příznaků GERD oproti výchozímu stavu, nebyl mezi esomeprazolem a placebem zjištěn významný rozdíl.

Výsledky studií u pediatrické populace dále ukazují, že esomeprazol v dávce 0,5 mg/kg a 1,0 mg/kg u kojenců ve věku < 1 měsíc, respektive 1 až 11 měsíců, snížil průměrné procento času s intraezofageálním pH < 4. Bezpečnostní profil se zdá být podobný jako u dospělých.

Ve studii s pediatrickými pacienty s GERD (ve věku od < 1 do 17 let) dlouhodobě užívajícími léčbu inhibitory protonové pumpy se u 61 % dětí rozvinul mírný stupeň hyperplazie ECL buněk bez známého klinického významu a bez rozvoje atrofické gastritidy nebo karcinoidních nádorů.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

Zdánlivý distribuční objem esomeprazolu v ustáleném stavu u zdravých jedinců je přibližně 0,22 l/kg tělesné hmotnosti. Esomeprazol se váže z 97 % na plazmatické bílkoviny.

Biotransformace

Esomeprazol je úplně metabolizován systémem cytochromu P450 (CYP). Hlavní část metabolismu esomeprazolu závisí na polymorfním CYP2C19 odpovídajícím za tvorbu hydroxylovaných a demetylovaných metabolitů esomeprazolu. Zbývající část závisí na další specifické izoformě, CYP3A4, odpovědné za tvorbu esomeprazolsulfonu, hlavního metabolitu v krevní plazmě.

Eliminace

Níže uvedené parametry odrážejí hlavně farmakokinetiku u osob s funkčním enzymem CYP2C19, tzv. rychlých metabolizátorů.

Celková plazmatická clearance je zhruba 17 l/h po jednorázové dávce a zhruba 9 l/h po opakovaném podávání. Plazmatický eliminační poločas je zhruba 1,3 h po opakovaném podávání jednou denně. Esomeprazol je úplně eliminován z krevní plazmy mezi jednotlivými dávkami bez tendence ke kumulaci při opakovaném podávání jednou denně.

Hlavní metabolity esomeprazolu nemají žádný účinek na sekreci žaludeční kyseliny. Téměř 80 % perorální dávky esomeprazolu se vyloučí ve formě metabolitů močí a zbývající podíl stolicí. Méně než 1 % mateřské látky se nachází v moči.

Linearita/nelinearita

Celková expozice (AUC) se zvyšuje při opakovaném podávání esomeprazolu. Toto zvýšení je závislé na dávce a vede k nelineárnímu vztahu mezi dávkou a AUC po opakovaném podávání. Tato závislost na čase a dávce je důsledkem poklesu metabolismu při prvním průchodu játry a poklesu systémové clearance pravděpodobně způsobených inhibicí enzymu CYP2C19 esomeprazolem a/nebo jeho sulfonovým metabolitem.

Po opakovaných dávkách 40 mg ve formě intravenózní injekce je průměrná maximální plazmatická koncentrace přibližně 13,6 mikromol/l. Průměrná maximální plazmatická koncentrace po podání odpovídajících perorálních dávek je přibližně 4,6 mikromol/l. Po intravenózním podání lze pozorovat menší zvýšení celkové expozice (přibližně o 30 %) ve srovnání s perorálním podáním. Po intravenózním podání esomeprazolu ve formě 30minutové infuze (40 mg, 80 mg nebo 120 mg) následované kontinuální infuzí (4 mg/h nebo 8 mg/h) po dobu 23,5 hodiny dochází k dávkově lineárnímu zvýšení celkové expozice.

Zvláštní skupiny pacientů

Pomalí metabolizátoři

Asi $2,9 \pm 1,5$ % populace postrádá funkční enzym CYP2C19 a tyto osoby jsou označovány jako pomalí metabolizátoři. U těchto jedinců probíhá metabolismus esomeprazolu pravděpodobně hlavně cestou CYP3A4. Po opakovaném podávání 40 mg perorálního esomeprazolu jednou denně byla plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase zhruba o 100 % vyšší u pomalých metabolizátorů ve srovnání s jedinci, kteří měli funkční enzym CYP2C19 (rychlí metabolizátoři). Maximální plazmatické koncentrace se zvýšily přibližně o 60 %. Podobné rozdíly byly pozorovány i v případě intravenózního podávání esomeprazolu. Tato zjištění nemají vliv na doporučené dávkování esomeprazolu.

Pohlaví

Po podání jednorázové dávky 40 mg perorálního esomeprazolu je plocha pod křivkou plazmatických koncentrací v závislosti na čase zhruba o 30 % vyšší u žen oproti mužům. Po opakovaném podávání jednou denně nebyl pozorován žádný rozdíl mezi muži a ženami. Tato zjištění nemají vliv na doporučené dávkování esomeprazolu.

Starší pacienti

Metabolismus esomeprazolu se významně nemění u starších pacientů (71–80 let).

Porucha funkce jater

Metabolismus esomeprazolu u pacientů s lehkou až středně těžkou jaterní dysfunkcí může být narušený. Metabolismus je snížený u pacientů s těžkou jaterní dysfunkcí, což vede ke zdvojnásobení celkové expozice esomeprazolu. Proto se u pacientů s GERD s těžkou jaterní dysfunkcí nemá překračovat maximální dávka 20 mg. U pacientů s krvácejícími vředy a těžkou poruchou funkce jater může být po úvodní bolusové dávce 80 mg dostatečná maximální kontinuální intravenózní infuzní dávka 4 mg/h podávaná po dobu 71,5 hodiny. Esomeprazol nebo jeho hlavní metabolity nevykazují při podávání jednou denně tendenci ke kumulaci.

Porucha funkce ledvin

Nebyly prováděny žádné studie u pacientů se sníženou funkcí ledvin. Jelikož ledviny odpovídají za vylučování metabolitů esomeprazolu, avšak nikoli za eliminaci mateřské léčivé látky, nepředpokládá se změna metabolismu samotného esomeprazolu u pacientů s poruchou funkce ledvin.

Pediatrická populace

V randomizované, otevřené mezinárodní studii s opakovaným podáváním byl esomeprazol podáván formou 3minutové injekce jednou denně po dobu čtyř dnů. Studie zahrnovala celkem 59 pediatrických pacientů ve věku 0 až 18 let, z nichž 50 pacientů (7 dětí ve věkové skupině 1 až 5 let) studii dokončilo a byla u nich hodnocena farmakokinetika esomeprazolu.

Následující tabulka popisuje systémovou expozici esomeprazolu po intravenózním podání ve formě 3minutové injekce u pediatrických pacientů a dospělých zdravých osob. Hodnoty v tabulce jsou geometrické průměry (rozmezí). Dávka 20 mg pro dospělé byla podána jako 30minutová infuze. Hodnota $C_{ss,max}$ byla měřena 5 minut po podání dávky u všech pediatrických skupin a 7 minut po podání dávky 40 mg u dospělých, a po zastavení infuze 20 mg u dospělých.

| Věková skupina | Dávková skupina | AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$) | $C_{ss,max}$ ($\mu\text{mol/l}$) |
|----------------|-------------------|--|------------------------------------|
| 0–1 měsíc* | 0,5 mg/kg (n = 6) | 7,5 (4,5–20,5) | 3,7 (2,7–5,8) |
| 1–11 měsíců* | 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) |
| Dospělí | 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) |

* Pacient ve věkové skupině 0 až 1 měsíc byl definován jako pacient s korigovaným věkem ≥ 32 až < 44 kompletních týdnů, kde korigovaný věk byl součtem gestačního věku a věku po porodu v kompletních týdnech. Pacient ve věkové skupině 1 až 11 měsíců měl korigovaný věk ≥ 44 kompletních týdnů.

** Dva pacienti byli vyloučeni, jeden byl pravděpodobně pomalým metabolizátorem CYP2C19 a jeden byl současně léčen inhibítorem CYP3A4.

Předpovědi založené na modelu ukazují, že se $C_{ss,max}$ po intravenózním podání esomeprazolu ve formě 10minutové, 20minutové a 30minutové infuze sníží v průměru o 37–49 %, 54–66 % resp. 61–72 % ve všech věkových a dávkových skupinách ve srovnání s dávkou podanou ve formě 3minutové injekce.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních studií toxicity po jednorázovém a opakovaném podávání, embryofetální toxicity a mutagenity neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka. Studie s racemickou směsí u potkanů zaměřené na kancerogenitu ukázaly hyperplazii žaludečních ECL buněk a karcinoidy. Tyto žaludeční změny u potkanů jsou výsledkem navozené výrazné hypergastrinemie, která nastává sekundárně v důsledku snížení tvorby žaludeční kyseliny, a jsou pozorovány po dlouhodobém podávání inhibitorů kyselý žaludeční sekrece. V neklinickém programu pro intravenózní esomeprazol nebylo prokázáno vaskulární podráždění, ale po subkutánním (paravenózním) podání byla zaznamenána mírná zánětlivá reakce tkáně v místě vpichu. Viz bod 4.8.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Dihydrát dinatrium-edetátu

Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky.

Doba použitelnosti po rekonstituci

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána po dobu 12 hodin při teplotě 30 °C po rekonstituci infuzním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%).

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání po rekonstituci jsou v odpovědnosti uživatele.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 30 °C.

Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Injekční lahvičky však mohou být vystaveny běžnému světlu v místnosti mimo krabičku po dobu až 24 hodin.

6.5 Druh obalu a obsah balení

10ml injekční lahvička z bezbarvého skla třídy I s chlorbutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým odtrhovacím víčkem.

Velikosti balení: 1, 10, 50 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před podáním je třeba rekonstituovaný roztok vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje částice a zda nezměnil barvu. Má se používat pouze čirý roztok. Nepoužívejte, pokud jsou v rekonstituovaném roztoku přítomny jakékoli částice.

Pouze pro jednorázové použití.

Pokud není použit celý rekonstituovaný obsah injekční lahvičky, má být veškerý nepoužitý roztok zlikvidován v souladu s místními požadavky.

Injekce 40 mg

Injekční roztok (8 mg/ml) se připraví přidáním 5 ml 0,9% chloridu sodného pro intravenózní použití ke 40 mg esomeprazolu v injekční lahvičce.

Rekonstituovaný injekční roztok je čirý a bezbarvý až velmi slabě žlutý.

Infuze 40 mg

Infuzní roztok se připraví rozpuštěním obsahu jedné injekční lahvičky s esomeprazolem v až 100 ml 0,9% chloridu sodného pro intravenózní použití.

Rekonstituovaný infuzní roztok je čirý a bezbarvý až velmi slabě žlutý.

Infuze 80 mg

Infuzní roztok se připraví rozpuštěním obsahu dvou injekčních lahviček s esomeprazolem 40 mg v až 100 ml 0,9% chloridu sodného pro intravenózní použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Olikla s.r.o.
Náměstí Smiřických 42
281 63 Kostelec nad Černými lesy
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

09/271/22-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 8. 2. 2024

10. DATUM REVIZE TEXTU

8. 2. 2024