

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Solezol, 40 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: esomeprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži esomeprazol 40 mg (u obliku esomeprazol-natrijuma).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekcije/infuziju.

Kolač, bele do skoro bele boje, u bezbojnoj staklenoj bočici, rastvara se pre upotrebe.

Rekonstituisani rastvor za infuziju je žute boje, potvrđeno u skladu sa Y5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Solezol, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, je indikovano kod odraslih za:

- gastričnu antisekretornu terapiju kada primena leka oralnim putem nije moguća, kao kod:
 - gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) kod pacijenata sa ezofagitisom i/ili teškim simptomima refluksa,
 - lečenja gastričnih ulkusa povezanih sa upotrebom NSAIL,
 - sprečavanja pojave gastričnih i duodenalnih ulkusa povezanih sa terapijom NSAIL, kod pacijenata izloženih riziku
- prevenciju ponovnog krvarenja nakon terapijske endoskopije primenjene radi zaustavljanja akutnog krvarenja želudačnog ili duodenalnog ulkusa.

Lek Solezol, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, je indikovano kod dece i adolescenata uzrasta 1-18 godina za:

- gastričnu antisekretornu terapiju kada primena leka oralnim putem nije moguća, kao kod:
 - gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) kod pacijenata sa erozivnim refluksnim ezofagitisom i/ili teškim simptomima refluksa.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Odrasli

Gastrična antisekretorna terapija, kada oralna primena nije moguća

Pacijente koji ne mogu da uzimaju terapiju oralnim putem treba lečiti parenteralno dozom od 20-40 mg jednom dnevno. Pacijente sa refluksnim ezofagitisom treba lečiti dozom od 40 mg jednom dnevno. Pacijente koji se leče simptomatski od refluksne bolesti treba lečiti dozom od 20 mg jednom dnevno.

Za lečenje gastričnih ulkusa povezanih sa terapijom NSAIL uobičajena doza je 20 mg jednom dnevno. Za prevenciju gastričnih i duodenalnih ulkusa povezanih sa terapijom NSAIL, pacijenti izloženi riziku treba da primaju dozu od 20 mg jednom dnevno.

Uobičajeno je da intravenska terapija traje kratko i da se prelazi na oralni način primene čim to bude moguće.

Prevenција ponovnog krvarenja gastričnog i duodenalnog ulkusa

Nakon terapijske endoskopije kod akutnog krvarenja gastričnog ili duodenalnog ulkusa, primeniti dozu od 80 mg, kao bolus infuziju tokom 30 minuta, nakon toga kontinuirano primeniti intravensku infuziju 8 mg/sat tokom 3 dana (72 sata).

Nakon parenteralne terapije treba primeniti oralnu terapiju za supresiju želudačne kiseline.

Način primene

Za pripremu rekonstituisanog rastvora, videti odeljak 6.6.

Injekcija

Doza od 40 mg

5 mL rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba dati kao intravensku injekciju tokom perioda od najmanje 3 minuta.

Doza od 20 mg

2,5 mL ili polovinu rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba dati kao intravensku injekciju tokom perioda od najmanje 3 minuta. Neiskorišćenu količinu rastvora treba odbaciti.

Infuzija

Doza od 40 mg

Rekonstituisani rastvor treba dati kao intravensku infuziju tokom perioda od 10-30 minuta.

Doza od 20 mg

Polovinu rekonstituisanog rastvora treba davati kao intravensku infuziju tokom perioda od 10-30 minuta. Neiskorišćenu količinu rastvora treba odbaciti.

Bolus doza od 80 mg

Rekonstituisani rastvor treba dati kao kontinuiranu intravensku infuziju tokom 30 minuta.

Doza od 8 mg/sat

Rekonstituisani rastvor treba dati kao kontinuiranu intravensku infuziju tokom perioda od 71,5 sati (podešena brzina infuzije je 8 mg/sat), (videti odeljak 6.3 u vezi sa rokom upotrebe rekonstituisanog rastvora).

Posebne populacije pacijenata

Oštećenje funkcije bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Zbog ograničenog iskustva sa pacijentima koji boluju od teške bubrežne insuficijencije, njih treba lečiti sa oprezom (videti odeljak 5.2).

Oštećenje funkcije jetre

GERB: Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blago do umereno oštećenom funkcijom jetre. Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ne sme se prekoračiti dnevna doza od 20 mg leka Solezol (videti odeljak 5.2).

Krvarenje ulkusa: Prilagođavanje doza nije potrebno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre, nakon inicijalne bolus doze od 80 mg leka Solezol za intravensku primenu, kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 4 mg/sat za 71,5 sati može biti dovoljna (videti odeljak 5.2).

Stariji pacijenti

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Doziranje

Deca i adolescenti uzrasta od 1- 18 godina

Gastrična antisekretorna terapija, kada oralna primena nije moguća

Pacijenti koji ne mogu da uzimaju lek oralnim putem mogu da prime parenteralnu terapiju jednom dnevno, u sklopu celokupne terapije GERB (videti doze u tabeli niže).

Trebalo bi da intravenska terapija traje što kraće i da se zameni oralnom terapijom što pre je moguće.

Preporučene intravenske doze esomeprazola

Starosna grupa	Terapija erozivnog refluksnog ezofagitisa	Simptomatska terapija GERB-a
1-11 godina	Telesna masa < 20 kg: 10 mg jednom dnevno, Telesna masa ≥ 20 kg: 10 mg ili 20 mg jednom dnevno	10 mg jednom dnevno
12-18 godina	40 mg jednom dnevno	20 mg jednom dnevno

Način primene

Za pripremu rekonstituisanog rastvora, videti odeljak 6.6.

Injekcija

Doza od 40 mg

5 mL rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba primeniti kao intravensku injekciju u trajanju od najmanje 3 minuta.

Doza od 20 mg

2,5 mL ili polovinu rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba primeniti kao intravensku injekciju u trajanju od najmanje 3 minuta. Neiskorišćenu količinu rastvora treba odbaciti.

Doza od 10 mg

1,25 mL ili četvrtinu rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba primeniti kao intravensku injekciju u trajanju od najmanje 3 minuta. Neiskorišćenu količinu rastvora treba odbaciti.

Infuzija

Doza od 40 mg

Rekonstituisani rastvor treba primeniti kao intravensku infuziju tokom perioda od 10-30 minuta.

Doza od 20 mg

Polovinu rekonstituisanog rastvora treba primeniti kao intravensku infuziju tokom perioda od 10-30 minuta. Neiskorišćenu količinu rastvora treba odbaciti.

Doza od 10 mg

Četvrtinu rekonstituisanog rastvora treba primeniti kao intravensku infuziju tokom perioda od 10-30 minuta. Neiskorišćenu količinu rastvora treba odbaciti.

4.3. Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljaku 6.1).

Esomeprazol ne treba koristiti istovremeno sa nelfinavirom (videti odeljak 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U prisustvu bilo kakvih alarmantnih simptoma (npr. značajni nenamerni gubitak telesne mase, često povraćanje, disfagija, hematemeza ili melena) i kada se sumnja na čir na želucu ili kada je on potvrđen, treba isključiti malignitet jer terapija lekom Solezol može da ublaži simptome i odloži dijagnozu.

Gastrointestinalne infekcije

Terapija inhibitorima protonске pumpe može da dovede do neznatno povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* (videti odeljak 5.1).

Resorpcija vitamina B12

Esomeprazol, kao i svi lekovi koji smanjuju lučenje želudačne kiseline, mogu smanjiti resorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) usled hipohlorhidrije ili ahlorhidrije. To treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim depoima ili faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B12 pri dugotrajnoj terapiji.

Hipomagnezemija

Prijavljeni su slučajevi teške hipomagnezemije kod pacijenata lečenih inhibitorima protonске pumpe, kao što je esomeprazol, u trajanju od najmanje tri meseca, a u većini slučajeva do godinu dana. Mogu se javiti ozbiljni znaci hipomagnezemije kao što su iscrpljenost, tetanija, delirijum, konvulzije, vrtoglavice i ventrikularne aritmije, ovi znaci u početku mogu biti prikriveni, tako da se lako mogu prevideti. Kod većine pacijenata došlo je do poboljšanja hipomagnezemije posle primene suplemenata magnezijuma i prekida terapije inhibitorima protonске pumpe. Kod pacijenata kod kojih se očekuje da će biti na produženoj terapiji inhibitorima protonске pumpe, ili koji uzimaju inhibitore protonске pumpe sa digoksinom ili lekovima koji izazivaju hipomagnezemiju (npr. diuretici), lekari bi trebalo da razmotre određivanje koncentracije magnezijuma pre započinjanja terapije inhibitorima protonске pumpe, kao i periodično u toku terapije.

Rizik od fraktura

Inhibitori protonске pumpe, posebno ako se koriste u velikim dozama i tokom dužeg perioda (> 1 godine), mogu u manjoj meri povećati rizik od fraktura kuka, ručnog zgloba i kičme, posebno kod starijih pacijenata ili ako postoje drugi faktori rizika. U opservacionim studijama uočeno je da inhibitori protonске pumpe mogu povećati ukupni rizik od fraktura za 10-40%. Delimično, ovo povećanje rizika može biti posledica drugih faktora rizika. Pacijente sa rizikom od osteoporoze treba lečiti u skladu sa važećim smernicama uz adekvatnu suplementaciju vitaminom D i kalcijumom.

Subakutni kožni eritemski lupus (SCLE, engl. *Subacute cutaneous lupus erythematosus*)

Inhibitori protonске pumpe povezani su sa veoma retkim slučajevima SCLE-a. Ukoliko dođe do pojave lezija, naročito na delovima kože koji su bili izloženi suncu, kao i ukoliko su one praćene artralgijom, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba da razmotri prekid primene leka Solezol. Ukoliko se nakon lečenja inhibitorima protonске pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a se može povećati i tokom lečenja drugim inhibitorima protonске pumpe.

Istovremena primena sa drugim lekovima

Istovremena primena esomeprazola sa atazanavirom se ne preporučuje (videti odeljak 4.5). Ukoliko se proceni da je primena kombinacije atazanavira sa inhibitorom protonске pumpe neophodna, preporučuje se strog medicinski nadzor uz povećanje doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira, a doza esomeprazola od 20 mg se ne sme prekoračiti.

Esomeprazol je inhibitor izoenzima CYP2C19. Zbog toga je potrebno kada se započinje ili završava terapija esomeprazolom, uzeti u obzir potencijal za interakcije sa lekovima koji se metabolisu putem CYP2C19. Primećeno je da postoji interakcija između klopidogrela i esomeprazola (videti odeljak 4.5). Klinički značaj ove interakcije je nejasan. Kao meru opreza, istovremenu primenu esomeprazola i klopidogrela treba izbegavati.

Ozbiljne kožne neželjene reakcije (SCAR)

Veoma retko su bile prijavljene ozbiljne neželjene reakcije na koži (SCAR) kao što su multiformni eritem (EM), *Stevens-Johnson-ov* sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lekove sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život a koje su povezane sa lečenjem esomeprazolom.

Pacijente treba obavestiti o znacima i simptomima teške kožne reakcije EM/SJS/TEN/DRESS i treba da potraže savet lekara odmah kada primete bilo kakve indikativne znake ili simptome.

Esomeprazol treba odmah prekinuti nakon pojave znakova i simptoma teških kožnih reakcija i po potrebi treba obezbediti dodatnu medicinsku negu/pažljivo praćenje.

Ne treba ponavljati primenu kod pacijenata sa EM/SJS/TEN/DRESS.

Uticao na rezultate laboratorijskih analiza

Povećana koncentracija humanog hromogranina A (CgA), može da utiče na rezultate analiza koje se koriste u ispitivanju neuroendokrinih tumora. Da bi se izbegla ova interferencija, terapiju esomeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana pre merenja vrednosti CgA (videti odeljak 5.1). Ukoliko se pokaže da nakon inicijalnog merenja vrednosti CgA i gastrina nisu u opsegu referentnih vrednosti, merenja treba ponoviti 14 dana nakon prestanka terapije inhibitorima protonske pumpe.

Lek Solezol sadrži natrijum

Lek Solezol sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, to jest suštinski je "bez natrijuma".

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Dejstvo esomeprazola na farmakokinetiku drugih lekova

Inhibitori proteaze

Zabeležene su interakcije omeprazola sa nekim inhibitorima proteaze. Klinički značaj i mehanizam u osnovi ovih interakcija nisu uvek poznati. Povećana pH vrednost u želucu za vreme terapije omeprazolom može da promeni resorpciju inhibitora proteaze. Drugi mogući mehanizam interakcije su preko inhibicije CYP 2C19.

Kada su atazanavir i nelfinavir primenjivani istovremeno sa omeprazolom, primećeno je smanjenje njihovih koncentracija u serumu i zbog toga se ne preporučuje njihova istovremena primena. Istovremena primena omeprazola (u dozi 40 mg jednom dnevno) sa atazanavirom u dozi od 300 mg/ritonavirovom u dozi od 100 mg kod zdravih dobrovoljaca dovela je do znatnog smanjenja izloženosti atazanaviru (smanjenje od približno 75% u parametrima vrednosti PIK, C_{max} i C_{min}). Povećanje doze atazanavira do 400 mg nije kompenzovalo uticaj omeprazola na izloženost atazanaviru. Istovremena primena omeprazola (u dozi od 20 mg dnevno) sa lekovima atazanavir u dozi od 400 mg/ritonavir u dozi od 100 mg kod zdravih dobrovoljaca je rezultovala smanjenjem izloženosti atazanaviru za oko 30% u poređenju sa izloženošću atazanaviru u dozi od 300mg/ritonaviru u dozi od 100 mg dnevno bez omeprazola u dozi od 20 mg dnevno.

Istovremena primena omeprazola (u dozi od 40 mg dnevno) je dovela do smanjenja srednjih vrednosti površine ispod krive PIK, maksimalne koncentracije C_{max} i minimalne koncentracije C_{min} za 36-39% nelfinavira, dok su srednje vrednosti površine ispod krive PIK, maksimalne koncentracije C_{max} i minimalne

koncentracije C_{\min} aktivnog metabolita M8 smanjene za 75- 92%. Zbog sličnih farmakodinamskih dejstava i farmakokinetičkih osobina omeprazola i esomeprazola, istovremena primena esomeprazola i atazanavira se ne preporučuje (videti odeljak 4.4), a istovremena primena esomeprazola i nelfinavira je kontraindikovana (videti odeljak 4.3).

Kada je sakvinavir (primenjivan uz ritonavir) istovremeno sa omeprazolom (u dozi od 40 mg jednom dnevno) zabeleženo je povećanje koncentracije sakvinavira u plazmi (80-100%). Terapija omeprazolom u dozi od 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost darunaviru (primenjen zajedno sa ritonavikom) i amprenaviru (primenjen zajedno sa ritonavikom). Terapija esomeprazolom u dozi od 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost amprenaviru (sa ili bez istovremene primene ritonavira). Terapija esomeprazolom u dozi od 40 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost lopinaviru (primenjen zajedno sa ritonavikom).

Metotreksat

Kod nekih pacijenata je došlo do povećanja koncentracije metotreksata, kada je primenjivan istovremeno sa inhibitorima protonske pumpe. Prilikom primene velikih doza metotreksata treba razmotriti privremenu obustavu terapije esomeprazolom.

Takrolimus

Prijavljeno je da istovremena primena sa esomeprazolom, povećava koncentraciju takrolimusa u serumu. Potrebno je sprovesti pojačano praćenje koncentracija takrolimusa, kao i funkcije bubrega (klirens kreatinina) i prilagoditi doziranje takrolimusa ako je potrebno.

Lekovi čija resorpcija zavisi od pH vrednosti

Supresija lučenja želudačne kiseline tokom terapije esomeprazolom i drugim inhibitorima protonske pumpe može da poveća ili smanji resorpciju lekova čija resorpcija zavisi od pH vrednosti u želucu. Kao i u slučaju drugih lekova koji smanjuju kiselost želuca, resorpcija ketokonazola, itrakonazola i erlotiniba može da bude smanjena, a resorpcija digoksina povećana tokom terapije esomeprazolom. Istovremena terapija omeprazolom (u dozi od 20mg dnevno) i digoksinom kod zdravih dobrovoljaca je dovela do povećanja bioraspoloživosti digoksina za 10% (čak i do 30% kod 2 od 10 ispitanika). Toksičnost digoksina je bila retko prijavljivana. Ipak, potreban je oprez prilikom primene velikih doza esomeprazola kod starijih pacijenata. U tom slučaju treba pratiti koncentracije digoksina u krvi.

Lekovi koji se metabolišu pomoću CYP2C19

Esomeprazol inhibira CYP2C19, glavni enzim koji metaboliše esomeprazol. Prema tome, kada se esomeprazol kombinuje sa lekovima koji se metabolišu pomoću CYP2C19, kao što su diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin itd., koncentracije ovih lekova u plazmi mogu da budu povećane i može da bude potrebno smanjenje doze. Nisu sprovedene *in vivo* studije u vezi interakcija lekova sa velikim dozama leka esomeprazola (80mg + 8mg/sat). Dejstvo esomeprazola na lekove koji se metabolišu preko CYP2C19 može biti veoma izraženo tokom ovog režima davanja, pa je neophodno da tokom 3 dana intravenske terapije pacijenti budu pažljivo praćeni zbog mogućnosti javljanja neželjenih reakcija na lek.

Diazepam

Istovremena oralna primena esomeprazola u dozi od 30 mg, dovela je do 45%-nog smanjenja klirensa CYP2C19 supstrata diazepam.

Fenitoin

Istovremena oralna primena esomeprazola u dozi od 40 mg i fenitoina dovodi 13%-nog povećanja minimalnih vrednosti fenitoina u plazmi kod pacijenata sa epilepsijom. Preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi kada se uvodi ili obustavlja terapija esomeprazolom.

Vorikonazol

Omeprazol (u dozi od 40 mg jednom dnevno) povećava maksimalnu koncentraciju u plazmi C_{\max} i površinu ispod krive za vreme interval doziranja u stanju ravnoteže $PIK\tau$ vorikonazola (supstrata CYP2C19) za 15%, odnosno za 41%.

Cilostazol

Omeprazol, kao i esomeprazol, deluju kao inhibitori CYP2C19. Omeprazol, primenjen u dozi od 40 mg kod zdravih ispitanika u studiji *cross-over* sa unakrsnim dizajnom, povećao je vrednosti C_{max} i PIK za cilostazol za 18% odnosno 26%, a vrednosti C_{max} i PIK njegovog aktivnog metabolita za 29% i 69%.

Cisaprid

Kod zdravih ispitanika, istovremena oralna primena 40 mg esomeprazola i cisaprida rezultirala je 32%-tnog povećanja površine ispod krive koncentracije u plazmi u funkciji vremena (PIK) i do 31%-tnog produžetka poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), ali ne i do značajnog povećanja vršnih koncentracija cisaprida u plazmi. Neznatno produženje QTc intervala zabeleženo posle primene samo cisaprida nije se dodatno produžavao kada se cisaprid primenjivao u kombinaciji sa esomeprazolom.

Varfarin

Tokom kliničkog ispitivanja istovremena oralna primena 40 mg esomeprazola kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom, pokazala je da su vremena koagulacije ostajala u prihvatljivom opsegu. Međutim, nakon stavljanja u promet oralnog oblika esomeprazola, prijavljeno je nekoliko izolovanih slučajeva klinički značajnog povećanja vrednosti INR-a kod istovremene primene ova dva leka. Prema tome, preporučuje se praćenje prilikom uvođenja ili obustavljanja terapije esomeprazolom kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom ili nekim drugim kumarinskim derivatom.

Klopidogrel

Rezultati studija na zdravim ispitanicima pokazali su da postoji farmakokinetičko/farmakodinamička (PK/PD) interakcija između klopidogrela (inicijalna doza od 300 mg/doza održavanja od 75 mg/dan) i esomeprazola (doza od 40 mg na dan, *per os*) koja rezultira smanjenjem izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela prosečno za 40% i posledično smanjenja maksimalne inhibicije agregacije trombocita (ADP indukovane) u proseku za 14%.

Kada se klopidogrel primenjen zajedno sa fiksnom kombinacijom u dozi od 20 mg esomeprazola i 81 mg acetilsalicilatne kiseline (ASA) u ispitivanju sa zdravim ispitanicima, zabeleženo je smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za prosečno 40% u poređenju sa primenom samo klopidogrela. Međutim, maksimalne vrednosti inhibicije agregacije trombocita (indukovane ADP-om) kod ovih ispitanika su bili isti i u grupi koja je primala klopidogrel i u grupi koja je primala klopidogrel sa kombinovanim lekom (esomeprazol + acetilsalicilna kiselina).

U opservacionim i kliničkim studijama dobijeni su nekonzistentni podaci o kliničkim implikacijama farmakokinetičkih/farmakodinamskih interakcija esomeprazola u smislu značajnih kardiovaskularnih događaja. Kao mera opreza, preporučuje se da istovremenu primenu esomeprazola i klopidogrela treba izbegavati.

Ispitivani lekovi čije interakcije nemaju klinički značaj

Amoksisilin ili hinidin

Pokazano je da esomeprazol nema klinički relevantnih dejstava na farmakokinetiku amoksisilina ili hinidina.

Naproksen ili rofekoksib

Studije koje su proučavale istovremenu primenu esomeprazola i bilo naproksena ili rofekoksiba nisu pokazale klinički relevantne farmakokinetičke interakcije tokom kratkotrajnih studija.

Dejstva drugih lekova na farmakokinetiku esomeprazola

Lekovi koji inhibiraju CYP2C19 i/ili CYP3A4

Esomeprazol se metaboliše pomoću CYP2C19 i CYP3A4. Istovremena oralna upotreba esomeprazola i jednog inhibitora CYP3A4, klaritromicina (u dozi od 500 mg 2 puta dnevno), dovelo je do udvostručavanja izloženosti vrednostima (PIK) esomeprazolu. Istovremena primena esomeprazola i kombinovanog inhibitora CYP2C19 i CYP 3A4 može da dovede do više od dvostruko povećane izloženosti

esomeprazolu. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, vorikonazol, povećava vrednost $PIK\tau$ omeprazola za 280%. Prilagođavanje doze esomeprazola nije uvek neophodno ni u jednoj od ovih situacija. Međutim, potrebno je ipak razmotriti prilagođavanje doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ako je indicovana dugotrajna terapija.

Lekovi koji indukuju CYP2C19 i/ili CYP3A4

Lekovi za koje je poznato da indukuju izoenzime CYP2C19 ili CYP3A4 ili oba (kao što su rifampicin i kantarion) mogu da dovede do smanjenja koncentracija esomeprazola u serumu, tako što stabilizuju metabolizam esomeprazola.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su sprovedene samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno kliničkih podataka o izloženosti esomeprazolu tokom trudnoće. Podaci dobijeni iz epidemioloških studija na velikom broju izloženih trudnica ukazuju da racemska smeša, omeprazola nema malformativni niti ima fetotoksičan uticaj. Ispitivanja na životinjama sa esomeprazolom nisu ukazala ni na neposredna, niti na posredna štetna dejstva na embriofetalni razvoj. Ispitivanja na životinjama sa racemskim smešom ne ukazuju ni na neposredna, niti na posredna štetna dejstva na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Potreban je oprez prilikom propisivanja leka Solezol trudnicama.

Umereni obim podataka koji su prikupljeni od trudnica (između 300-1000 ispitanih trudnoća), pokazuje da esomeprazol nema malformativnu niti fetoneonatalnu toksičnost.

Ispitivanja na životinjama nisu ukazala ni na neposrednu, niti na posrednu reproduktivnu toksičnost (videti odeljak 5.3).

Dojenje

Nije poznato da li se esomeprazol izlučuje u majčino mleko, nedovoljno je informacija o uticaju esomeprazola na novorođenčad/odojčad. Prema tome, lek Solezol ne treba koristiti tokom perioda dojenja.

Plodnost

Studije na životinjama sa racemskom smešom omeprazola, koja je primenjena oralno, nisu pokazale uticaj na plodnost.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Esomeprazol ima minimalan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zabeležene su neželjene reakcije kao što su vrtoglavica (povremeno) i zamagljen vid (povremeno) (videti odeljak 4.8). Ukoliko se one jave pacijent ne treba da upravlja vozilima niti da rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Glavobolja, abdominalni bol, dijareja i mučnina su među najčešće prijavljenim neželjenim reakcijama tokom kliničkih studija (takođe i tokom postmarketinškog praćenja). Dodatno, bezbednosni profil je sličan za različite farmaceutske formulacije ovog leka, terapijske indikacije, starosne grupe i populacije pacijenata. Nisu zabeležene dozno-zavisne neželjene reakcije.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sledeće neželjene reakcije na lek su identifikovane ili se na njih sumnjalo u programu kliničkog ispitivanja za esomeprazol (oralna ili intravenska primena) i po stavljanju leka u promet (oralna primena). Reakcije su klasifikovane po učestalosti (veoma često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ do $< 1/10$; povremeno $\geq 1/1000$ do $< 1/100$;

retko $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; veoma retko $< 1/10000$, nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Retko	Leukopenija, trombocitopenija
	Veoma retko	Agranulocitoza, pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Retko	Reakcije preosetljivosti, groznica-povišena telesna temperatura, angioedem i anafilaktička reakcija/šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno	Periferni edem
	Retko	Hiponatremija
	Nepoznato	Hipomagnezemija (videti odeljak 4.4); teška hipomagnezemija koja može biti povezana sa hipokalcemijom. Hipomagnezemija se može dovesti u vezu sa hipokalemijom.
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Nesаница
	Retko	Agitacija, stanje konfuzije, depresija
	Veoma retko	Agresivnost, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
	Povremeno	Vrtoglavica, parestezija, pospanost
	Retko	Poremećaj čula ukusa
Poremećaji oka	Povremeno	Zamućen vid
Poremećaji uha i labirinta	Povremeno	Vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Retko	Bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Abdominalni bol, konstipacija, dijareja, flatulencija, mučnina/povraćanje, polipi žlezde fundusa (benigni)
	Povremeno	Suva usta
	Retko	Stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
	Nepoznato	Mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Povećane vrednosti enzima jetre
	Retko	Hepatitis sa žuticom ili bez nje
	Veoma retko	Teška insuficijencija jetre, encefalopacija kod pacijenata koji su već imali oboljenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Reakcije na mestu primene*
	Povremeno	Dermatitis, pruritus, osip, urtikarija
	Retko	Alopecija, osetljivost na svetlost
	Veoma retko	<i>Erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
	Nepoznato	Subakutni kožni <i>lupus erythematosus</i> (videti odeljak 4.4.)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Fraktura kuka, zglobova ruke ili kičme (videti odeljak 4.4)
	Retko	Artralgiya, mialgija
	Veoma retko	Mišićna slabost

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma retko	Intersticijalni nefritis; prijavljeno je da je kod nekih pacijenata praćen renalnom insuficijencijom
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Veoma retko	Ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Retko	Slabost, pojačano znojenje

*reakcije na mestu primene su uglavnom bile primećene u studiji sa primenom velikih doza, tokom 3 dana (72 sata) (videti odeljak 5.3).

Ireverzibilni poremećaj vida zabeležen je u izolovanim slučajevim kritično obolelih pacijenata koji su primali intravenske injekcije omeprazola (racemata), posebno u velikim dozama, ali uzročna veza nije potvrđena.

Pedijatrijska populacija

Randomizovana, otvorena, multinacionalna studija je sprovedena radi procene farmakokinetike ponovljenih intravenskih doza esomeprazola jednom dnevno tokom 4 dana kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 0 do 18 godina (videti odeljak 5.2). Procena bezbednosti je rađena na uzorku od 57 pacijenata (od toga osmoro dece je bilo uzrasta od 1 do 5 godina). Rezultati koji su dobijeni su u skladu sa već poznatim bezbednosnim profilom esomeprazola, a novi bezbednosni signali nisu identifikovani.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 fax: +381 (0)11 39 51 131
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

Postoje veoma ograničena iskustva sa namernim predoziranje. Simptomi povezani sa oralnom dozom od 280 mg bili su gastrointestinalni simptomi i slabost. Pojedinačne oralne doze od 80 mg esomeprazola i intravenske doze od 308 mg esomeprazola tokom 24 sata su prolazile bez posledica. Nema poznatog antidota. Esomeprazol se u velikoj meri vezuje za proteine plazme, tako da se ne može ukloniti dijalizom. Kao u slučaju svakog drugog predoziranja, terapija treba da bude simptomatska i treba primeniti opšte suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Lekovi za poremećaje aciditeta, inhibitor protonske pumpe

ATC šifra: A02BC05

Esomeprazol je S-izomer omeprazola i smanjuje sekreciju želudačne kiseline posredstvom specifičnog, ciljnog mehanizma dejstva. On je specifični inhibitor protonske pumpe u parijetalnim ćelijama. Zajedno R- i S-izomer omeprazola imaju slično farmakodinamsko dejstvo.

Mehanizam dejstva

Esomeprazol je slaba baza i koncentriše se i konvertuje u aktivni oblik u veoma kiseloj sredini sekretornih kanalikula parijetalnih ćelija gde inhibira enzim H^+K^+ -ATP-azu – protonsku pumpu i tako inhibira i bazalno i stimulisano lučenje kiseline.

Farmakodinamski efekti

Posle 5 dana oralne primene doza od 20 mg i 40 mg esomeprazola, intragastrični pH održavan je na vrednosti preko 4 tokom prosečno 13 odnosno 17 sati, tokom 24 sata praćenja kod simptomatskih pacijenata sa GERB. Dejstvo je slično i nezavisno od toga da li se esomeprazol primenjuje oralno ili intravenski.

Korišćenjem PIK parametara kao zamene za koncentraciju u plazmi, pokazan je odnos između inhibicije sekrecije kiseline i izloženosti posle oralne primene esomeprazola.

Tokom 24-satnog perioda intravenske primene doze od 80 mg esomeprazola u vidu bolus infuzije tokom 30 minuta, nakon čega je usledila kontinuirana intravenska infuzija od 8 mg/sat tokom 23,5 sati, pH vrednost iznad 4 je održana u želucu tokom 21 sata, a pH vrednost iznad 6 je održana tokom 11 do 13 sati, ukupno preko 24 sata, kod zdravih ispitanika.

Kada se esomeprazol daje u dozi od 40 mg do izlečenja refluksnog ezofagitisa dolazi kod 78% pacijenata posle 4 nedelje i kod 93% posle 8 nedelja oralne terapije.

U randomizovanoj, dvostruko slepoj, placebo kontrolisanoj studiji, pacijenti sa endoskopski potvrđenim krvarenjem peptičkog ulkusa, klasifikovani po *Forrest* klasifikaciji kao Ia, Ib, IIa ili IIb (9%, 43%, 38% i 10%) su randomizovani da prime esomeprazol rastvor za infuziju (n=375) ili placebo (n=389). Nakon endoskopske hemostaze, pacijenti su primili ili 80 mg esomeprazola kao intravensku infuziju tokom 30 minuta, nakon čega je usledila infuzija od 8 mg/sat ili placebo, u toku 72 sata. Nakon inicijalnog perioda od 72 sata svi pacijenti su u otvorenom delu studije primili dozu od 40 mg esomeprazola oralno tokom 27 dana radi supresije želudačne kiseline. Pojavljivanje ponovnog krvarenja u toku 3 dana je bilo 5,9% u grupi pacijenata lečenih esomeprazolom u poređenju sa 10,3% u grupi pacijenata koji su primali placebo. Nakon 30 dana terapije, pojava ponovnog krvarenja u esomeprazol grupi je bila 7,7% u odnosu na 13,6% u placebo grupi.

Tokom terapije antisekretornim lekovima koncentracije gastrina u serumu rastu kao odgovor na smanjenu sekreciju kiseline. Vrednosti hromogranina A se povećavaju zbog smanjene gastrične kiselosti. Povećanje vrednosti CgA može interferirati sa ispitivanjima na neuroendokrine tumore. Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da se terapija inhibitorima protonske pumpe obustavi između 5 dana i 2 nedelje pre merenja vrednosti CgA. Time se omogućava da se vrednosti CgA koje mogu biti lažno povećane nakon terapije inhibitorom protonske pumpe vrata u okvir referentnih vrednosti.

Povećani broj ECL ćelija (engl. *enterochromaffin-like cells*, ECL), koji je možda povezan sa povećanim vrednostima gastrina u serumu, zabeležen je kod dece i kod odraslih koji su na dugotrajnoj terapiji esomeprazolom. Smatra se da ovi nalazi nemaju klinički značaj.

Tokom dugoročne oralne terapije antisekretornim lekovima, beleži se pojava gastričnih glandularnih cisti sa nešto povećanom učestalošću. Ove promene su fiziološka posledica izražene inhibicije sekrecije kiseline, benigne su i izgleda da su reverzibilne.

Smanjena kiselost želuca iz bilo kog razloga, uključujući i primenu inhibitora protonske pumpe, povećava broj bakterija u želucu koje su inače normalno prisutne u gastrointestinalnom traktu. Terapija inhibitorima protonske pumpe može da dovede do blagog povećanja rizika od gastrointestinalnih infekcija kao što su infekcije bakterijama *Salmonella* i *Campylobacter* a kod hospitalizovanih pacijenata moguća je i infekcija bakterijom *Clostridium difficile*.

Pedijatrijska populacija

U placebo-kontrolisanoj studiji (98 pacijenata uzrasta od 1 do 11 meseci) ispitivani su efikasnost i bezbednost leka kod pacijenata sa znacima i simptomima GERB. Esomeprazol u dozi od 1 mg/kg jednom dnevno je primenjivan oralnim putem tokom 2 nedelje (otvorena faza studije), a 80 pacijenata je bilo uključeno za dodatne 4 nedelje (dvostruko-slepa faza prekida terapije). Nije bilo značajne razlike između esomeprazola i placeba za primarni parametar praćenja, odnosno vreme do obustave terapije usled pogoršanja simptoma.

U placebo-kontrolisanoj studiji (52 pacijenta uzrasta < 1 meseca) evaluirani su efikasnost i bezbednost leka kod pacijenata sa znakovima i simptomima GERB. Esomeprazol 0,5 mg/kg jednom dnevno je primenjivan oralno tokom najmanje 10 dana. Nije bilo značajne razlike između esomeprazola i placeba za primarni parametar praćenja, odnosno vreme do obustave terapije zbog pogoršanja simptoma GERB-a.

Rezultati iz pedijatrijskih studija takođe pokazuju da je primena doze od 0,5 mg/kg esomeprazola kod dece mlađe od 1 meseca i 1mg/kg kod dece uzrasta od 1 do 11 meseci smanjila prosečno vreme tokom koga je intraezofagealni pH < 4.

Bezbednosni profil se pokazao sličnim profilu zabeleženom kod odraslih.

U studiji sprovedenoj kod pedijatrijskih pacijenata sa gastroezofagealnom refluksonom bolešću (uzrasta od <1 do 17 godina) dugotrajna terapija inhibitorima protonske pumpe dovela je do hiperplazije manjeg stepena ECL ćelija kod 61% ispitanika. Ova promena nije bila klinički značajna i nije izazvala atrofični gastritis ili karcinoidni tumor.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

Prividni volumen distribucije u stanju ravnoteže kod zdravih ispitanika iznosi približno 0,22 L/kg telesne mase. Esomeprazol se 97% vezuje za proteine plazme.

Biotransformacija

Esomeprazol se potpuno metaboliše pomoću sistema citohroma P450 (CYP). Glavni deo metabolizma esomeprazola zavisi od polimorfnog CYP2C19, koji je odgovoran za formiranje hidroksi- i desmetil metabolita esomeprazola. Preostali deo zavisi od drugog specifičnog enzima izoforme, CYP3A4, koji je odgovoran za stvaranje esomeprazol sulfona, glavnog metabolita u plazmi.

Eliminacija

Dole navedeni parametri odnose se uglavnom na farmakokinetiku kod pojedinaca sa funkcionalnim CYP2C19 enzimom, kod kojih se lek ekstenzivno metabolišu.

Ukupni klirens iz plazme je oko 17 L/sat posle pojedinačne doze i oko 9 L/sat posle ponavljanih doza. Poluvreme eliminacije iz plazme iznosi oko 1,3 sata posle ponavljano doziranja jednom dnevno.

Esomeprazol se potpuno eliminiše iz plazme između doza bez tendencije da se nagomilava kada se daje jednom dnevno.

Glavni metaboliti esomeprazola nemaju dejstva na sekreciju želudačne kiseline. Skoro 80% oralne doze esomeprazola izlučuje se u urinu u vidu metabolita, a preostali deo u fecesu. U urinu se nalazi manje od 1% nepromenjenog leka.

Linearnost/nelinearnost

Ukupna izloženost (PIK) povećava se sa ponavljanim davanjem esomeprazola. Ovo povećanje je dozno zavisno i dovodi do nelinearnog odnosa doze i vrednosti PIK posle ponavljano g davanja. Ova zavisnost od vremena i veličine doze posledica je smanjenja metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa koja je verovatno izazvana inhibicijom enzima CYP2C19 pomoću esomeprazola i/ili njegovog sulfonskog metabolita.

Nakon ponovljene primene doze od 40 mg u vidu intravenske injekcije, postiže se srednja vrednost maksimalne koncentracije u plazmi od oko 13,6 mikromol/L. Srednja vrednost maksimalne koncentracije u plazmi posle odgovarajuće oralne doze je približno 4,6 mikromol/L. Manje povećanje (od oko 30%) ukupne izloženosti može se uočiti pri intravenskoj primeni u poređenju sa oralnom upotrebom. Postoji dozno-linearno povećanje ukupne izloženosti nakon intravenske primene esomeprazola u vidu 30-minutne infuzije (doze od 40 mg, 80 mg, 120 mg) praćene kontinuiranom infuzijom (4mg/sat ili 8mg/sat) u toku 23,5 sati.

Posebne populacije pacijenata

Spori metabolizeri

Približno $2,9 \pm 1,5\%$ populacije nema funkcionalni CYP2C19 enzim i oni se nazivaju tzv. spore metabolizere. Kod ovih ljudi, metabolizam esomeprazola ee verovatno odvija glavnom pomoću CYP3A4. Nakon ponovljene oralne primene doze od 40 mg esomeprazola jednom dnevno, srednje vrednosti ukupne izloženosti leku bile su skoro 100% veće kod sporih metabolizera nego kod pojedinaca sa funkcionalnim enzimom CYP2C19 (oni koji ekstenzivno metabolišu). Srednje vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi bile su povećane za oko 60%. Slične razlike zabeležene su i kada se radi o intravenskoj primeni esomeprazola. Ovi nalazi nemaju nikakvih implikacija na doziranje esomeprazola.

Pol

Posle pojedinačne oralne doze od 40 mg esomeprazola, srednja vrednost ukupne izloženosti je približno 30% veće kod žena nego kod muškaraca. Nisu zabeležene nikakve razlike između polova kada se doze ponavljaju jednom dnevno. Slične razlike su zabeležene i kada se radi o intravenskoj primeni esomeprazola. Ovi nalazi nemaju nikakvih implikacija na doziranje esomeprazola.

Oštećenje funkcije jetre

Metabolizam esomeprazola može da bude oslabljen kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Brzina metabolisanja je smanjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre što dovodi do udvostručenog ukupnog izlaganja leku esomeprazol. Prema tome, kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ne treba prekoračiti dozu od 20 mg kod GERB-a. Za pacijente sa krvarećim ulkusom i težim oštećenjem funkcije jetre, nakon primene inicijalne bolus doze od 80 mg, maksimalna doza od 4 mg/sat za 71,5 sati, primenjena kontinuiranom intravenskom infuzijom može biti dovoljna. Esomeprazol, kao ni njegovi glavni metaboliti ne pokazuju tendenciju kumuliranja kada se daju jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega. S obzirom na to da su bubrezi odgovorani za izlučivanje metabolita esomeprazola, ali ne i za osnovno jedinjenje, ne očekuje se da metabolizam esomeprazola bude izmenjen kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Stariji pacijenti

Metabolizam esomeprazola nije značajnije promenjen kod starijih pacijenata (starosti 71-80 godina).

Pedijatrijska populacija

U randomizovanoj, otvorenoj, multinacionalnoj studiji sa ponavljanim dozama esomeprazol je primenjivan jednom dnevno, kao injekcija u trajanju od 3 minuta tokom 4 dana. U studiju je bilo uključeno 59 pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 0 do 18 godina, od kojih je 50 pacijenata (7 dece u uzrasnoj grupi od 1 do 5 godina) učestvovalo do kraja studije i bilo evaluirano u pogledu farmakokinetičkih parametara esomeprazola.

U tabeli ispod je opisana sistemska izloženost esomeprazolu nakon intravenske primene 3-minutne injekcije jednom dnevno tokom 4 dana kod pedijatrijskih pacijenata i odraslih zdravih ispitanika. Vrednosti prikazane u tabeli su geometrijske vrednosti (opseg vrednosti). Doza od 20 mg za odrasle je primenjivana tokom 30-minutne infuzije. Vrednost $C_{ss,max}$ je merena 5 minuta nakon primene leka u svim pedijatrijskim grupama i 7 minuta nakon primene leka kod odraslih koji su primali dozu od 40 mg, a po završenoj infuziji kod odraslih koji su primali dozu od 20 mg.

Uzrasna grupa	Dozna grupa	PIK (mikromol*sat/L)	$C_{ss,max}$ (mikromol/L)
0 - 1 mesec*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1 - 11 meseci*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1 - 5 godina	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6 - 11 godina	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 godina	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)

*Pacijent u uzrasnoj grupi 0 – 1 mesec je definisan kao pacijent sa korigovanim uzrastom ≥ 32 pune nedelje i < 44 pune nedelje, gde je korigovani uzrast bio zbir gestacijskog uzrasta nakon rođenja, u punim nedeljama. Pacijent u uzrasnoj grupi od 1 do 11 meseci je imao korektivan uzrast ≥ 44 pune nedelje.

**Dva pacijenta su isključena, od kojih je jedan najverovatnije bio sa sporim metabolizerom i jedan na istovremenoj terapiji sa CYP3A4 inhibitorom.

Model zavisna analiza da će vrednosti $C_{ss,max}$ nakon intravenske primene esomeprazola kao 10-minutne, 20-minutne i 30-minutne infuzije biti smanjena prosečno za 37% do 49%; 54% do 66% i 61% do 72%, tim redom, u svim uzrastnim i doznim grupama u odnosu na primenu leka u vidu 3-minutne injekcije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi. Neželjene reakcije koje nisu zabeležene u kliničkim studijama, ali su zapažene na životinjama na nivoima izloženosti sličnim kliničkim nivoima izloženosti i sa mogućim značajem za kliničku upotrebu, bile su sledeće:

Ispitivanje oralne karcinogenosti sa racemskom smešom pokazalo je hiperplaziju gastričnih ECL (engl. *enterochromaffin-like*)-ćelija i karcinoide. Ova gastrična dejstva su rezultat održane, izražene hipergastrinemije usled smanjene produkcije želudačne kiseline i beleže se posle dugotrajne terapije inhibitorima sekrecije želudačne kiseline kod pacova. U toku pretkliničkog ispitivanja programa za intravensku formulaciju esomeprazola, nije bilo dokaza o iritaciji krvnih sudova, ali je primećena blaga inflamatorna reakcija na mestu primene nakon primene supkutane injekcije (videti odeljak 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme koristiti sa drugim lekovima, osim sa onima koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: **2 godine.**

Rok upotrebe nakon rekonstitucije/razblaživanja: **upotrebiti odmah.**

Fizička i hemijska stabilnost nakon rekonstitucije je potvrđena u toku 12 sati na temperaturi do 30 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, nakon rekonstitucije proizvod treba primeniti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi skladištenja rekonstituisanog proizvoda su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da iznose više od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ukoliko se rekonstituisanje ne izvodi pod kontrolisanim i aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Lek čuvati na temperaturi do 30 °C, u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Bočice se mogu čuvati na uobičajenoj svetlosti van kutije do 24 sata.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica tip I od 5 mL, zatvorena čepom od brombutil gume tip I sive boje preko kojeg se nalazi aluminijumski prsten sa plastičnim poklopcem (*flip-off* zatvarač).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Uputstvo za pripremanje rastvora

Pre upotrebe, rekonstituisani rastvor treba pažljivo pregledati da nema čestica ili prebojavanja. Samo bistar rastvor se sme koristiti. Koristi se samo za jednokratnu primenu. Ako se ne upotrebi ceo rekonstituisani rastvor, svu količinu neiskorišćenog leka treba odbaciti u skladu sa lokalnim propisima.

Injekcija 40mg

Rastvor za injekciju (8 mg/mL) se priprema dodavanjem 5 mL 0,9% natrijum hlorida za intravensku upotrebu u bočicu sa esomeprazolom.

Rekonstituisani rastvor za injekcije je bistar i bezbojan do sasvim bledo žut.

Infuzija 40mg

Rastvor za infuziju se priprema rastvaranjem sadržaja jedne bočice esomeprazola doze od 40 mg u najviše 100 mL 0,9% rastvor NaCl za injekciju/infuziju.

Rekonstituisani rastvor za infuzije je bistar i bezbojan do sasvim bledo žut.

Infuzija 80 mg

Rastvor za infuziju se priprema rastvaranjem sadržaja dve bočice esomeprazola doze od 40 mg u najviše 100 mL 0,9% natrijum hlorida za intravensku upotrebu.

Rekonstituisani rastvor za infuzije je bistar i bezbojan do sasvim bledo žut.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

RHEI LIFE DOO BEOGRAD, Beogradskog Bataljona 4, Beograd-Čukarica

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

000457542 2023

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum poslednje obnove dozvole:

04.03.2024.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2024.

Napomena: Ovaj Sažetak karakteristika leka ispravljen je u skladu sa Rešenjem o ispravci broj: 001169044 2024 59010 003 000 515 052 04 001 od 30.04.2024.godine.