SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Esomeprazol NORMON, 40 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: esomeprazol

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.
Beli ili skoro beli liofilizovani prašak, poroznog izgleda.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Esomeprazol NORMON, prašak za rastvor za injekciju/infuziju je indikovan kod odraslih za:
- gastričnu antisekretornu terapiju kada oralna upotreba nije moguća, kao kod:
  - gastro-ezofagealne refluksne bolesti (GERB) kod pacijenata sa ezofagitisom i/ili teškim simptomima refluksa,
  - lečenje gastričnih ulkusa povezanih sa upotrebom NSAIL,
  - sprečavanja pojave gastričnih i duodenalnih ulkusa povezanih sa terapijom NSAIL, kod pacijenata izloženih riziku;
- prevencija ponovnog krvarenja nakon terapijske endoskopije primenjene radi zaustavljanja. akutnog krvarenja želudačnog ili duodenalnog ulkusa.

Lek Esomeprazol NORMON, prašak za rastvor za injekciju/infuziju je indikovan kod dece i adolescenata uzrasta 1-18 godina za:
- gastričnu antisekretornu terapiju kada oralna upotreba nije moguća, kao za :
  - gastro-ezofagealnu refluksnu 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 upotreba nije moguća

Pacijente koji ne mogu da uzimaju oralnu terapiju, treba lečiti parenteralno sa 20-40 mg jednom dnevno. Pacijente sa refluksnim ezofagitisom treba lečiti dozom od 40 mg esomeprazola jednom dnevno. Pacijente koji se leče simptomatski od refluksne bolesti treba lečiti dozom od 20 mg esomeprazola jednom dnevno.
Za lečenje gastričnih ulkusa povezanih sa terapijom NSAIL uobičajena doza je 20 mg esomeprazola jednom dnevno. Za prevenciju gastričnih i duodenalnih ulkusa povezanih sa terapijom NSAIL, pacijenti izloženi riziku treba da uzimaju dozu od 20 mg jednom dnevno. Uobičajeno je da intravenska terapija traje kratko i da se prelazi na oralni način upotrebe čim to bude moguće.

Prevencija 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/h tokom 3 dana (72 sata).
Nakon parenteralne terapije treba primeniti oralnu terapiju za supresiju želudačne kiseline.

Način primene
Za pripremu rekonstituisanog rastvora pre primene, videti odeljak 6.6.

Injekcija
Doza od 40 mg
5 ml rekonstituisanog rastvora (8 mg/ml) treba primeniti kao intravensku injekciju tokom perioda od najmanje 3 minuta.

Doza od 20 mg
2,5 ml ili polovinu rekonstituisanog rastvora (8 mg/ml) treba primeniti kao intravensku injekciju tokom periodaod najmanje 3 minuta. Neiskorišćenu količinu rastvora treba ukloniti.

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 ukloniti.

Bolus doza od 80 mg
Rekonstituisani rastvor treba primeniti kao kontinuiranu intravensku infuziju tokom 30 minuta.

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

Posebne populacije

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

Oštećenje funkcija jetre
GERB: Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre. Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ne sme se prekoračiti dnevna doza od 20 mg leka Esomeprazol NORMON (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 primene inicijalne bolus doze od 80 mg esomeprazola 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 do 18 godina
Gastrična antisekretorna terapija, kada oralna upotreba 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 u nastavku teksta).

Uobičajeno, trajanje intravenske primene terapije treba da traje što kraće a prelazak na oralnu upotrebu treba sprovesti u što kraćem roku.

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 pre primene, 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 odnajmanje 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 odeljku 6.1.
Esomeprazol ne treba uzimati istovremeno sa nelfinavirom (videti odeljak 4.5)

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

U prisustvu bilo kakvih alarmantnih simptoma (npr. značajan nenameran 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 Esomeprazol NORMON može da ublaži simptome i odloži dijagnozu.

Gastrointestinalne infekcije
Terapija inhibitorima protonske pumpe može da dovede do neznatno povećanog 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, može 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 esomeprazolom.

Hipomagnezemija
Prijavljeni su slučajevi teške hipomagnezemije kod pacijenata lečenih inhibitorima protonske pumpe (IPP), 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 je došlo do poboljšanja hipomagnezemije posle uzimanja suplemenata magnezijuma i prekida terapije inhibitorima protonske pumpe.
Kod pacijenata za koje se očekuje da će biti na produženoj terapiji inhibitorima protonske pumpe, ili koji uzimaju inhibitore protonske pumpe sa digoksinom ili lekovima koji izazivaju hipomagnezemiju (npr. diuretici), lekari bi trebalo da razmotre određivanje koncentracije magnezijuma pre započinjanja terapije inhibitorima protonske pumpe, kao i periodično u toku terapije.

Rizik od fraktura
Inhibitori protonske pumpe, posebno ukoliko se primenjuju u velikim dozama i tokom dužeg perioda (više od 1 godine), mogu u manjoj meri povećati rizik od preloma kuka, ručnog zgloba i kičme, posebno kod starijih osoba ili ukoliko postoje drugi faktori rizika. U opservacionim studijama uočeno je da inhibitori protonske 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 kutani eritemski lupus (SCLE, engl. *Subacute cutaneous lupus erythematosus*)
Inhibitori protonske pumpe su povezani sa veoma retkim slučajevima SCLE. Ukoliko se pojave lezije, naročito na delovima kože koji su bili izloženi suncu kao i ukoliko su udružene sa bolovima u zglobovima, pacijent bi odmah trebalo da potraže medicinsku pomoć, a lekar treba da razmotri prekid primene leka Esomeprazol NORMON. Ukoliko se nakon lečenja inhibitorima protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a, može se povećati i tokom lečenja drugim inhibitorima protonske 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 protonske 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 metabolišu 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.

Teške kožne neželjene reakcije (engl. severe cutaneous adverse reactions - SCARs)
Teške neželjene reakcije na koži kao što su multiformni eritem (EM), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcije na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS*), koje mogu da budu životno ugrožavajuće, prijavljene su veoma retko tokom terapije esomeprazolom.

Pacijente treba upoznati sa znacima i simptomima ovih teških reakcija na koži i treba ih uputiti da odmah potraže medicinsku pomoć od svog lekara ukoliko primete neki od ovih znakova ili simptoma.

Ukoliko se primete znaci i simptomi teških reakcija na koži, terapiju esomeprazolom treba odmah prekinuti i po potrebi treba obezbediti dodatnu medicinsku negu/pažljiv medicinski nadzor.

Ponovno započinjanje terapije kod pacijenata kod kojih je bilo teških reakcija na koži sa EM/SJS/TEN/DRESS. ne treba sprovoditi.

Uticaj na vrednosti laboratorijskih analiza
Povećane vrednosti humanog hromogranina A (CgA), koja se mogu javiti tokom terapije esomeprazolom, mogu da utiču na rezultate analiza na neuroendokrine tumore. Da bi se izbegla ova interakcija, 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, merenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida terapije inhibitorima protonske pumpe.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama
Lek Esomeprazol NORMON sadrži natrijum.
Jedna bočica sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrijuma po dozi tj. 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 ovih interakcija nisu uvek poznati. Povećana pH vrednost u želucu za vreme terapije omeprazolom može da utiče na resorpciju inhibitora proteaze. Drugi mogući mehanizam interakcije je 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 istovremena primena ovih lekova. Istovremena primena omeprazola (u dozi od 40 mg jednom dnevno) sa atazanavirom u dozi od 300 mg/ritonavirom u dozi od 100 mg kod zdravih dobrovoljaca dovela je do znatnog smanjenja izloženosti atazanaviru (smanjenje od približno 75% u parametrima vrednosti AUC, 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 300 mg/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 AUC, C_{max} i C_{min} nelfinavira za 36-39%, dok su srednje vrednosti AUC, C_{max} i C_{min} aktivnog metabolita M8 smanjene za 75- 92%. Zbog sličnih farmakodinamskih efekata i farmakokinetskih 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 (primenjen uz ritonavir), prijavljena je povećana koncentracija u serumu (80 – 100%) tokom istovremene primene sa omeprazolom (u dozi od 40 mg jednom dnevno). Terapija omeprazolom u dozi od 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost darunaviru (primenjen zajedno sa ritonavirom) i amprenaviru (primenjen zajedno sa ritonavirom). Terapija omeprazolom u dozi od 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost amprenaviru (sa ili bez istovremene primene ritonavira). Terapija omeprazolom u dozi od 40 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost lopinaviru (primenjen zajedno sa ritonavirom).

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 privremeni prekid terapije esomeprazolom.

Takrolimus
Pri istovremenj primeni sa esomeprazolom, prijavljena je povećana koncentracija takrolimusa u serumu. Potrebno je sprovesti pojačano praćenje koncentracija takrolimusa, kao i funkcije bubrega (klirens

kreatinina) i prilagoditi doziranje takrolimusa ukoliko 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 20 mg dnevno) i digoksinom kod zdravih dobrovoljaca je dovela do povećanja bioraspoloživosti digoksina za 10% (čak i do 30% kod 2 od 10 učesnika). Toksičnost digoksina je bila retko prijavljivana. Ipak, treba biti obazriv prilikom primene velikih doza esomeprazola kod starijih pacijenata. Terapijski monitoring koncentracije digoksina tada treba pojačati.

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 esomeprazola (80 mg + 8 mg/sat). Efekat esomeprazola na lekove koji se metabolišu preko CYP2C19 može biti veoma izražen tokom ovog režima primene, pa je neophodno da tokom 3 dana intravenske primene terapije pacijenti budu pažljivo praćeni zbog mogućnosti javljanja neželjenih reakcija na lek.

Diazepam
Istovremeno oralna upotreba 30 mg esomeprazola dovela je do 45% smanjenja klirensa CYP2C19 supstrata diazepama.

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

Vorikonazol
Omeprazol (u dozi od 40 mg jednom dnevno) povećava maksimalnu koncentraciju u plazmi vrednosti C_{max} i površinu ispod krive za vreme za vreme intervala doziranja u stanju dinamičke ravnoteže AUCτ vorikonazola (supstrata CYP2C19) za 15%, odnosno za 41%.

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

Cisaprid
Kod zdravih ispitanika, istovremena oralna upotreba esomeprazola u dozi od 40 mg i cisaprida rezultirala je 32%-tnim povećanja površine ispod krive koncentracije u plazmi u funkciji vremena (AUC) i do 31%-tnog produžetka poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), ali ne i do značajnog povećanja maksimalnih 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
Istovremena oralna upotreba esomeprazola u dozi od 40 mg 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 (PK) /farmakodinamička

(PD) interakcija između klopidogrela (inicijalna doza od 300 mg/doza održavanja od 75 mg/dan) i esomeprazola (doza od 40 mg na dan, oralno uzeta) koja rezultira smanjenjem izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za prosečno 40% i posledično smanjenjem maksimalne inhibicije (ADP-om indukovane) agregacije trombocita za prosečno 14%.

Kada se klopidogrel primenjuje zajedno sa fiksnom kombinacijom esomeprazola u dozi od 20 mg i 81 mg acetilsalicilatne kiseline (ASA) u poređenju sa primenom samo klopidogrela u studiji na zdravim ispitanicima, zabeleženo je smanjenje izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za skoro 40%. Međutim, maksimalni nivoi inhibicije (ADP-om indukovane) agregacije trombocita kod tih ispitanika bile su jednake u grupama koje su primale klopidogrel i klopidogrel + kombinovani lek (esomeprazol + acetilsalicilna kiselina).

Nekonzistentni podaci o kliničkim implikacijama ove PK/PD interakcije esomeprazola u smislu ozbiljnih kardiovaskularnih događaja prijavljivani su i u opservacijskim i u kliničkim studijama. Kao meru opreza, treba izbegavati istovremenu primenu klopidogrela.

Ispitivani lekovi čije interakcije nemaju klinički značaj
Amoksicilin ili hinidin
Pokazano je da esomeprazol nema kliničkih relevantnih dejstava na farmakokinetiku amoksicilina 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 dva puta dnevno), dovodilo je do udvostručavanja izloženosti (vrednost AUC) esomeprazolu. Istovremena primena esomeprazola i kombinovanog inhibitora CYP2C19 iCYP 3A4 može da dovede do više od dvostruko povećane izloženosti esomeprazolu. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, vorikonazol, povećava vrednost AUC_{τ} omeprazola za 280%. Prilagođavanje doze esomeprazola nije uvek neophodno ni u jednoj od ovih situacija. Međutim, potrebno je ipak razmisliti o prilagođavanju doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ukoliko je indikovana dugoročnija 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 sa esomeprazolom na životinjama nisu ukazala ni na neposredna, niti na posredna štetna dejstva na embriofetalni razvoj. Ispitivanja na životinjama sa racemskom smešom ne ukazuju ni na neposredna, niti na posredna štetna dejstva na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Kada se lek Esomeprazol NORMON propisuje kod trudnica, treba biti oprezan.

Umereni obim podataka koji su prikupljeni od trudnica (između 300-1000 ispitanih trudnoća), pokazuje da esomeprazol nema malformativnu niti feto/neonatalnu 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, esomeprazol ne treba propisivati tokom perioda dojenja.

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

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Esomeprazol ima zanemarljiv 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 (i takođe tokom postmarketinškog praćenja). Dodatno, bezbednosni profil je sličan za različite formulacije ovog leka, indikaciona područja, 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 ≥1/10, često ≥1/100 do <1/10), povremeno (≥1/1000 do <1/100), retko (≥1/10000 do <1/1000), veoma retko (<1/10000) i nepoznate učestalosti (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); izražena hipomagnezemija može korelirati sa hipokalcemijom. Hipomagnezemija se može dovesti u vezu sa hipokalemijom
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Nesanica
	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 fundusnih žlezda (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	Multiformni eritem, *Stivens-Johnson*-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), reakcija na lek sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
	Nepoznateo	Subakutni kožni *lupus eritematosis* (videti odeljak 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Fraktura kuka, zgloba ruke ili kičme (videti odeljak 4.4)
	Retko	Artralgija, mijalgija
	Veoma retko	Mišićna slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma retko	Intersticijalni nefritis; prijavljeno je da je kod nekih pacijenata praćen bubrežnom 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 - 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 predoziranjem. 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 ekstenzivno 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; inhibitori 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. IR- 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^+-ATPazu – protonsku pumpu i tako inhibira i bazalno i stimulisano lučenje kiseline.

Farmakodinamski efekti
Nakon 5 dana oralne primene esomeprazola u dozama 20 mg i 40 mg, 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 oralnim ili intravenskim putem.

Korišćenjem AUC parametara 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 za 23,5 sati, pH vrednost u želucu iznad 4 je održana 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 uzima 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 esomeprazola rastvor za infuziju (n=375) ili placebo (n=389). Nakon endoskopske hemostaze, pacijenti su primili ili dozu od 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 uzimali esomeprazol u dozi od 40 mg 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 (CgA) se povećava zbog smanjene gastrične kiselosti. Povećanje vrednosti CgA može interferirati sa ispitivanjima na neuroendokrine tumore. U literaturi se navodi da terapiju inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti između 5 dana i 2 nedelje pre određivanja vrednosti CgA. Time

se omogućava da se vrednosti CgA koje mogu biti lažno povećane nakon terapije inhibitorom protonske pumpe vrate u okvir referentnih vrednosti.

Povećani broj ECL ćelija (engl. *enterochromaffin-like cells, ECL*), koji je možda povezan sa povećanim koncentracijama 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 ireverzibilne.

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* i kod hospitalizovanih pacijenata bakterijom *Clostridium difficile.*

Pedijatrijska populacija
U placebo-kontrolisanoj studiji (98 pacijenata uzrasta od 1 do 11 meseci) ispitivane su efikasnost i bezbednost leka kod pacijenata sa znakovima i simptomima GERB. Esomeprazol u dozi od 1 mg/kg je primenjivan oralno tokom 2 nedelje (otvorena faza studije), a 80 pacijenata je bilo uključeno još 4 nedelje (duplo-slepa faza prekida terapije). Nije bilo značajne razlike između esomeprazola i placeba u primarnom cilju studije, a to je bilo vreme do prekida terapije zbog pogoršanja simptoma.

U placebo-kontrolisanoj studiji (52 pacijenta uzrasta < 1 mesec) ispitivane su efikasnost i bezbednost leka kod pacijenata sa znakovima i simptomima GERB. Esomeprazol u dozi od 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.

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

Bezbednosni profil se pokazao sličnim profilu zapaženom kod odraslih.

U studiji sprovedenoj kod pedijatrijskih pacijenata sa gastroezofagealnom refluksnom bolešću (uzrasta od <1do 17 godina) koji su bili na dugotrajnoj terapiji inhibitorima protonske pumpe, 61% dece je razvilo hiperplaziju ECL ćelija manjeg stepena, nepoznatog kliničkog značaja i bez razvoja atrofičnog gastritisa ili karcinoidnih tumora.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija
Volumen distribucije u stanju dinamičke 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 izoforma, CYP3A4, koji je odgovoran za stvaranje esomeprazol sulfona, glavnog metabolita u plazmi.

Eliminacija
Parametri navedeni u nastavku teksta odnose se uglavnom na farmakokinetiku kod pojedinaca sa funkcionalnim CYP2C19 enzimom, koji 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 ponavljanog doziranja jednom dnevno.

Esomeprazol se potpuno eliminiše iz plazme između doza bez tendencije da se nagomilava kada se primenjuje 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 (vrednost AUC) povećava se sa ponavljanim primenama esomeprazola. Ovo povećanje je dozno zavisno i dovodi do nelinearnog odnosa doze i vrednosti AUC posle ponavljane primene. 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 ponavljane primene doze od 40 mg u vidu intravenske injekcije, postiže se srednja vrednost maksimalne koncentracije u plazmi od oko 13,6 mikromol/l. Srednje vrednosti maksimalne koncentracije u plazmi posle odgovarajuće oralne doze su približno 4,6 mikromol/L. Manje povećanje (od oko 30%) može da se vidi pri intravenskoj primeni u poređenju sa oralnom upotrebom u ukupnoj izlaženosti pacijenata.
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 ± 1,5 % populacije nema funkcionalni CYP2C19 enzim i oni se nazivanju spori metabolizeri. Kod ovih ljudi, metabolizam esomeprazola je verovatno katalizovan pomoću CYP3A4. Posle ponavljanih doza od 40 mg oralno uzetog 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 intravenskom 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 ulkusom koji krvari i težim oštećenjem funkcije jetre, nakon 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 nagomilavanja kada se propisuju jednom dnevno.

Oštećenje funkcije bubrega
Nisu sprovedena ispitivanja kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega. Budući da su bubrezi odgovorni 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 (sedmoro dece u uzrastnoj 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 (raspon vrednosti). Doza od 20 mg za odrasle je primenjivana tokom 30-minutne infuzije. Vrednost $C_{ss,max}$ 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.

Starosna grupa	**Dozna grupa**	**AUC (mikromol*h/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 starosnoj grupi 0 – 1 mesec je definisan kao pacijent sa korigovanim uzrastom ≥ 32 pune nedelje i < 44 pune nedelje, gde je korigovana ukupna starost računata na osnovu sume gestacijske starosti i vremena nakon rođenja, u punim nedeljama. Pacijent u starosnoj grupi od 1 do 11 meseci je imao korektivnu starost ≥ 44 pune nedelje.
**Dva pacijenta su isključena, od kojih je jedan je najverovatnije bio u populaciji bez funkcionalnog CYP2C19 izoenzima, a drugi je bio na istovremenoj terapiji CYP3A4 inhibitorom.

Model zavisna analiza da će vrednost $C_{ss,max}$ 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 starosnim i doznim grupama u odnosu na primenu leka u vidu 3-minutne injekcije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Pretklinička ispitivanja bezbednosti ne ukazuju na posebne rizike pri primeni leka kod ljudi, na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponavljanih doza, embrio-fetalne toksičnosti i mutagenosti. Neželjene reakcije koje nisu zabeležene u kliničkim ispitivanjima, ali su zabeležene na životinjama pri nivoima izloženosti sličnim kliničkim nivoima izloženosti i sa mogućim značajem za kliničku
primenu leka bile su sledeće:

Ispitivanje oralne karcinogenosti sa racemskom smešom pokazalo je hiperplaziju gastričnih ECL-ćelija i

karcinoide. Ova gastrična dejstva su rezultat održane, izražene hipergastrinemije usled smanjeneprodukcije želudačne kiseline i beleže se posle dugotrajne terapije inhibitorima sekrecije želudačne kiseline kod pacova. U toku pretkliničkog 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.

Stabilnost nakon rekonstitucije:
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.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30 °C.
Čuvati u originalnom pakovanju (kartonska kutija) radi zaštite od svetlosti.
Bočice se mogu čuvati pri normalnom unutrašljem svetlu van kutije do 24 sata.
Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije/razblaženja leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica (tip I), zapremine 10 ml, zatvorena hlorobutil gumenim čepom sive boje preko kojeg se nalazi aluminijumska kapica sa plastičnim *flip-off* poklopcem.
Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 staklena 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, reskonstituisani rastvor treba pažljivo pregledati da nema čestica ili prebojavanja. Samo bistar rastvor se sme koristiti. Nemojte koristiti rastvor ukoliko primetite čestice u rekonstituisanom rastvoru.
Koristi se samo za jednokratnu primenu.
Ukoliko se ne upotrebi ceo rekonstituisani rastvor, svu količinu neiskorišćenog leka treba ukloniti u skladu sa lokalnim propisima.

Injekcija doza 40 mg
Rastvor za injekciju (8 mg/ml) se priprema dodavanjem 5 ml 0,9% natrijum-hlorida u bočicu sa esomeprazolom u dozi od 40 mg.
Rekonstituisani rastvor za injekciju je bistar i bezbojan do sasvim bledo žut.

Infuzija doza 40 mg
Rastvor za infuziju se priprema rastvaranjem sadržaja jedne bočice esomeprazola u najviše 100 ml 0,9% rastvora natrijum-hlorida za intravensku upotrebu.
Rekonstituisani rastvor za infuziju je bistar i bezbojan do sasvim bledo žut.

Infuzija doza 80 mg
Rastvor za infuziju se priprema rastvaranjem sadržaja dve bočice esomeprazola u dozi od 40 mg u najviše 100 ml 0,9% rastvora natrijum-hlorida za intravensku upotrebu.
Rekonstituisani rastvor za infuziju je bistar i bezbojan do sasvim bledo žut.

7. NOSILAC DOZVOLE

FARMALOGIST DOO BEOGRAD
Mirijevski bulevar 3, Beograd

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

001536528 2024

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET
Datum prve dozvole: 19.03.2026.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Mart, 2026.