

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

DEMOLOX, 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).

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica sadrži manje od 1 mmol (23mg) natrijuma tj. suštinski je „bez natrijuma”.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Porozni kolač ili prašak, bele do skoro bele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

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

- Gastričnu antisekretornu terapiju kada oralna primena nije moguća, kao za:
 - gastro-ezofagealne refluksne bolesti (GERB) kod pacijenata sa ezofagitisom i/ili teškim simptomima refluksa,
 - lečenje gastričnih ulkusa povezanih sa upotrebom NSAIL,
 - sprečavanje pojave gastričnih i duodenalnih ulkusa povezanih sa terapijom NSAIL, kod pacijenata izloženih riziku;
- Prevencija ponovnog krvarenja nakon terapijske endoskopije primenjene radi zaustavljanja akutnog krvarenja želucačnog ili duodenalnog ulkusa.

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

- Gastričnu antisekretornu terapiju kada oralna upotreba nije moguća, kao za :
 - gastro-ezofagealnu refluksnu bolest (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 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.

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 u dozi od 8 mg/h tokom 3 dana (72 h).

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 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 perioda od 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 funkcija 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 DEMOLOX (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 dobiti parenteralnu terapiju jednom dnevno, kao deo celokupne terapije za GERB (videti doze 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 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 ukloniti.

Doza od 10 mg

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

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. 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 DEMOLOX može da ublaži simptome i odloži dijagnozu.

Gastrointestinalne infekcije

Terapija inhibitorima protonске 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 depozitima ili faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B12 pri dugotrajnoj terapiji.

Hipomagnezemiја

Prijavljeni su slučajevi teške hipomagnezemiје 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 hipomagnezemiје 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 hipomagnezemiје posle primene suplemenata magnezijuma i prekida terapije inhibitorima.

Kod pacijenata za koje se očekuje da će biti na produženoj terapiji inhibitorima protonске pumpe, ili koji uzimaju inhibitore protonске pumpe sa digoksinom ili lekovima koji izazivaju hipomagnezemiју (npr. diuretici), lekari bi trebalo da razmotre određivanje koncentracije magnezijuma pre terapije inhibitorima protonске pumpe, kao i periodično u toku terapije.

Rizik od fraktura

Inhibitori protonске pumpe, posebno ako 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 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 kutani eritemski lupus (engl. *Subacute cutaneous lupus erythematosus* SCLE)

Inhibitori protonске pumpe povezani su sa veoma retkim slučajevima SCLE-a. Ako se pojave lezije na koži, naročito na delovima izloženim suncu, i ako su praćene bolovima u zglobovima (artralgijom), pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba da razmotri prekid primene leka DEMOLOX. Ukoliko se nakon lečenja inhibitorima protonске pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a, može se 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 metabolišu putem CYP2C19. Primećeno je da postoji interakcija između klopidozola i esomeprazola (videti odeljak 4.5). Klinički značaj ove interakcije je nejasan. Kao meru opreza, istovremenu primenu esomeprazola i klopidozola treba izbegavati.

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *severe cutaneous adverse reactions - SCARs*)

Teške neželjene reakcije na koži (engl. *severe cutaneous adverse reaction*, SCARs), kao što su eritema multiforme (EM), *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i lekovima izazvana reakcija sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (engl. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms-DRESS*), koje mogu biti opasne po život, veoma retko su prijavljene u vezi sa primenom esomeprazola. Pacijente treba upoznati sa znacima i simptomima teških reakcija na koži kao što su EM/SJS/TEN/DRESS i savetovati ih da odmah potraže lekarsku pomoć ukoliko primete bilo koji od tih znakova ili simptoma. Terapiju esomeprazolom treba odmah prekinuti čim se pojave znaci i simptomi teških reakcija na koži, a po potrebi treba obezbediti dodatnu medicinsku negu i/ili pažljiv medicinski nadzor. Ponovno započinjanje terapije (*re-challenge*) se ne sme sprovoditi kod pacijenata koji su imali EM/SJS/TEN/DRESS.

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 ovaj uticaj izbegao, terapiju esomeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana pre merenja vrednosti CgA analize (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 protonске pumpe.

Posebna upozorenja o pomoćnim supstancama

Lek DEMOLOX sadrži natrijum.

Jedna bočica sadrži manje od 1 mmol (23 mg) 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/ritonavirirom 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 doze od 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 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 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 (primenjen uz ritonavir), primenjivan 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 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 ritonavikom).

Metotreksat

Kod nekih pacijenata je došlo do povećanja koncentracije metotreksata, kada je primenjivan sa inhibitorima protonske pumpe. Prilikom primene visokih doza metotreksata treba razmotriti privremeni prekid terapije esomeprazolom.

Takrolimus

Pri istovremenoj 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 čiji resorpcija zavisi od pH vrednosti u želucu. Kao i u slučaju drugih lekova koji smanjuju kiselost želuca, resorpcija ketokonazola, itraconazola 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 bioraspodivnosti 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 visokim dozama leka DEMOLOX (80 mg + 8 mg/sat). Dejstvo esomeprazola na lekove koji se metabolišu preko CYP2C19 može biti veoma izražen tokom ovog režima primene, pa je neophodno da tokom 3 dana intravenske terapije pacijenti budu pažljivo praćeni zbog mogućnosti javljanja neželjenih reakcija na lek.

Diazepam

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

Fenitoin

Istovremena oralna primena esomeprazola u dozi od 40 mg i fenitoina dovelo je do 13% povećanja minimalne koncentracije fenitoina u plazmi za 13% kod pacijenata sa epilepsijom. Preporučuje se praćenje koncentracije fenitoina u plazmi kada se uvodi ili obustavlja terapija esomeprazolom.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednom dnevno) je povećavao i vrednosti vorikonazola (supstrata CYP2C19): C_{max} za 15%, a AUC_t za 41%.

Cilostazol

Omeprazol i esomeprazol deluju kao inhibitori CYP2C19. Omeprazol, primenjen u dozi od 40 mg zdravim dobrovoljcima u *cross-over* studiji, povećao je vrednosti C_{max} i AUC cilostazola za 18% i 26%, a C_{max} i AUC njegovog aktivnog metabolita za 29% i 69%.

Cisaprid

Kod zdravih dobrovoljaca, istovremena oralna primena esomeprazola u dozi od 40 mg i cisaprida rezultirala je do 32% povećanja površine ispod krive koncentracije u plazmi u funkciji vremena (AUC) i do 31% produžetka poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), ali ne i do značajnog povećanja maksimalnih koncentracija cisaprida u plazmi.

Neznatno produženi QTc interval zabeležen je posle primene samo cisaprida i nije dodatno produžavan kada se cisaprid primenjivao u kombinaciji sa esomeprazolom.

Varfarin

Istovremeno oralna upotreba esomeprazola u dozi od 40 mg kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom u kliničkim ispitivanjima pokazalo je da su vremena koagulacije ostajala u prihvatljivim rasponima.

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 dobrovoljcima pokazali su da postoji farmakokinetičko/farmakodinamička (PK/PD) interakcija između klopidogrela (inicijalna doza od 300 mg/ doza održavanja od 75 mg/dan) i esomeprazola (u dozi od 40 mg na dan, uzeta oralno) 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 primenjivao 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 dobrovoljcima, 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 + ASK).

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

Amoksisicilin ili kinidin

Pokazano je da esomeprazol nema klinički relevantnih dejstava na farmakokinetiku amoksisicilina 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), dovelo je do udvostručavanja izloženosti (vrednosti AUC) 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 AUC_τ esomeprazola 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 interakcije su sprovedene samo kod odraslih osoba.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Kada se radi o izlaganju esomeprazolu u trudnoći, nema dovoljno kliničkih podataka. Podaci dobijeni iz epidemioloških studija na velikom broju izloženih trudnica ukazuju da racemska smeša, omeprazola ne utiče na malformaciju niti ima fetotoksičan uticaj. Ispitivanja sa esomeprazolom na životinjama nisu ukazala ni na neposredna, niti na posredna štetna dejstva na embriofetalni razvoj. Ispitivanja sprovedena na životinjama sa racemskim mešavinama ne ukazuju ni na neposredna, niti na posredna štetna dejstva na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Kada se lek DEMOLOX propisuje kod trudnica, treba biti oprezan.

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

Plodnost

Studije sprovedene 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 zanemarljiv uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanje 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, uzrasne 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 upotreba). Reakcije su klasifikovane po učestalosti (veoma često $\geq 1/10$, često $\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremeno ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retke ($\geq 1/10000$ 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, npr. 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 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	Zamagljen 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 žutice
	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, ospa, urtikarija
	Retko	Alopecija, osetljivost na svetlost
	Veoma retko	Erythema multiforme, Stivens- <i>Johnson</i> -ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN), lekovima izazvana reakcija sa eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS)
	Nepoznato	Subakutni kožni <i>lupus eritematosus</i> (videti odeljak 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Prelom kuka, zgloba ruke ili kičme (videti odeljak 4.4)
	Retko	Artralgija, mialgija
	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 kod: 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. 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^+ -ATPazu – protonsku pumpu i tako inhibira i bazalno i stimulisano lučenje kiseline.

Farmakodinamski efekti

Posle 5 dana oralne primene esomeprazola u dozama od 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 oralno ili intravenski.

Korišćenjem vrednosti AUC parametara za koncentraciju u plazmi, pokazan je odnos između inhibicije sekrecije kiseline i izloženosti posle oralne upotrebe 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 dobrovoljaca.

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 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 (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. Na taj

način se omogućava da se vrednosti CgA, koje mogu biti lažno povećane nakon primene terapije inhibitorom protonske pumpe, vrte 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 <1 do 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 ponavljano 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 fecesom. 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, postižu 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 izloženosti pacijenata.

Postoji dozno-linearno povećanje ukupne izloženosti nakon intravenske primene esomeprazola u vidu 30-minutne infuzije (dozama od 40 mg, 80 mg, 120 mg) praćene kontinuiranom infuzijom (4 mg/sat ili 8 mg/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 spori metabolizeri. Kod ovih ljudi, metabolizam esomeprazola je verovatno katalizovan pomoću CYP3A4. Posle ponavljanih doza od 40 mg oralno uzetog esomeprazola jednom dnevno, srednje ukupno izlaganje bilo je otprilike 100 % veće kod sporih metabolizera, nego kod pojedinaca sa funkcionalnim enzimima CYP2C19 (oni koji ekstenzivno metabolizuju). 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 ulkusom koji krvari i teškim 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 je bubreg odgovoran 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 (sedmero 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 dobrovoljaca. Vrednosti prikazane u tabeli su geometrijske vrednosti (opseg vrednosti). Doza od 20 mg za odrasle je primenjivana tokom 30-minutne infuzije. Vrednost $C_{ss,max}$ 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 bio 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, 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 farmakološke bezbednosti, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Neželjene reakcije koje nisu zabeležene u kliničkim studijama, 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 smanjene produkcije

želudačne kiseline i beleže se posle dugotrajne terapije inhibitorima sekrecije želudačne kiseline na pacovima. 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 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 onih koji su navedeni u odeljku 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe neotvorenog leka: 2 godine.

Stabilnost nakon rekonstitucije: Esomeprazol 40 mg prašak za rastvor za injekciju/infuziju, nakon rekonstitucije je stabilan u roku od 12 sati na $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ (R.H. $65\pm 5\%$) kada je zaštićen od svetlosti i tokom 6 sati na $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ (R.H. $65\pm 5\%$) pod jakim veštačkim svetlom, kada se rastvori u 5 ml NaCl 0,9%.

Stabilnost nakon razblaživanja: Esomeprazol 40 mg prašak za rastvor za injekciju/infuziju nakon rekonstitucije sa 5 ml NaCl 0,9%, i razblaživanja do 50 ml i 100 ml NaCl 0,9% da bi se dobila koncentracija Esomeprazola 0,8 mg/ml i 0,4 mg/ml i stabilni su 12 sati na temperaturi do 30°C .

Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor nakon rekonstitucije/razblaženja treba upotrebiti odmah.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 30°C .

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

Bočice se mogu čuvati pri jakoj veštačkoj svetlosti van kutije do 24 sata.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

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

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.

Ukoliko se ne upotrebi ceo rekonstituisani rastvor, svu količinu neiskorišćenog leka treba ukloniti u skladu sa lokalnim propisima.

Injekcija 40 mg

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 40 mg

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

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

7. NOSILAC DOZVOLE

LICENTIS DOO BEOGRAD (NOVI BEOGRAD)
Bežanijskih Ilegalaca 18b, Beograd - Novi Beograd

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

515-01-00722-18-002

004533559 2025

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

17.02.2021.

17.08.2026

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Avgust, 2026.