

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

### 1. IME LEKA

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

INN: esomeprazol

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

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

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekcije/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 za:

*Odrasli*

- gastričnu antisekretornu terapiju kada oralna primena nije moguća, kao za:
  - gastro-ezofagealnu refluksnu bolest (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 kod pacijenata sa akutnim krvarenjem želudačnog ili duodenalnog ulkusa nakon terapijske endoskopije.

*Deca i adolescenti uzrasta 1 – 18 godina*

- Gastričnu antisekretornu terapiju kada oralna primena 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 primaju oralnu terapiju treba lečiti parenteralno sa 20-40 mg jednom dnevno. Pacijente sa refluksnim ezofagitisom treba lečiti sa 40 mg jednom dnevno. Pacijente koji se leče simptomatski od refluksne bolesti treba lečiti sa 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 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/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 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 ukloniti.

#### **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 ukloniti.

##### Bolus doza od 80 mg

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

##### Doza od 8 mg/h

Rekonstituisani rastvor treba dati kao kontinuiranu intravensku infuziju tokom perioda od 71.5 h (podešena brzina infuzije je 8 mg/h), (videti odeljak 6.3 u vezi sa rokom upotrebe rekonstituisanog rastvora).

#### *Oštećenje funkcija bubrega*

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

### *Oštećenje funkcija jetre*

GERB: Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blago do umereno oštećenjem funkcijom 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 početne bolus doze od 80 mg esomeprazola i.v., kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 4 mg/h za 71.5 h može biti dovoljna (videti poglavlje 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 primena nije moguća**

Pacijenti koji ne mogu da uzimaju lek oralnim putem mogu dobijati parenteralnu terapiju jednom dnevno, kao deo celokupne terapije za GERB (videti doze u tabeli u nastavku teksta).

Uobičajeno, trajanje intravenske terapije treba da je kratko a prelazak na oralnu primenu u što kraćem roku.

#### **Preporučene intravenske doze esomeprazola**

<b>Starosna grupa</b>	<b>Terapija erozivnog refluksnog ezofagitisa</b>	<b>Simptomatska terapija GERB-a</b>
1-11 godina	Telesna masa < 20 kg: 10 mg jednom dnevno Telesna masa ≥ 20 kg: 10 mg ili 20mg 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 dati kao intravensku injekciju u trajanju od najmanje 3 minuta.

##### Doza od 20 mg

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

##### Doza od 10 mg

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

#### **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 ukloniti.

#### Doza od 10 mg

Četvrtinu rekonstituisanog rastvora treba davati 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 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 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 depoima ili faktorima rizika za smanjenu resorpciju vitamina B12 pri dugotrajnoj terapiji.

#### Hipomagnezija

Prijavljeni su slučajevi teške hipomagnezijemije 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 hipomagnezijemije kao što su iscrpljenost, tetanija, delirijum, konvulzije, vrtoglavice i ventrikularne aritmije, ovi znaci u početku mogu biti prikriveni, te ih je lako prevideti. Kod većine pacijenata došlo je do poboljšanja hipomagnezijemije 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 hipomagnezijemiju (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 koriste u visokim dozama i tokom dužeg perioda (> 1 godine), mogu u manjoj meri povećati rizik od preloma kuka, ručnog zgloba i kičme, posebno kod starijih osoba 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.

#### 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. Kada se započinje ili završava terapija esomeprazolom, treba 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 nije izvestan. Za svaki slučaj, ne treba savetovati istovremenu primenu esomeprazola i klopidogrela.

#### 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 CgA analize (videti odeljak 5.1). Ukoliko se vrednosti CgA i gastrina ne vrata na referentni opseg vrednosti nakon primenjenih početnih merenja, merenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida terapije.

#### Subakutni kutani lupus erythematosus (SCLE)

Inhibitori protonske pumpe su povezani sa veoma retkim slučajevima SCLE. Ako se pojave lezije, naročito na delovima kože koji su izloženi suncu i ako su udružene sa bolovima u zglobovima, pacijent bi odmah trebalo da potraže medicinsku pomoć, a lekar treba da odluči o prekidu primene leka DEMOLOX. SCLE nakon prethodne terapije inhibitorima protonske pumpe može povećati rizik od SCLE sa drugim inhibitorima protonske pumpe.

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

### **4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija**

#### **Uticaj 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 (40 mg jednom dnevno) sa atazanavirom 300 mg/ritonavinom 100 mg kod zdravih dobrovoljaca dovela je do znatnog smanjenja izloženosti atazanaviru (smanjenje od približno 75% u parametrima PIK,  $C_{max}$  i  $C_{min}$ ). Povećanje doze atazanavira do 400 mg nije kompenzovalo uticaj omeprazola na izloženost atazanaviru. Istovremena primena omeprazola (20 mg dnevno) sa lekovima atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg kod zdravih dobrovoljaca je rezultovala smanjenjem izloženosti atazanaviru za oko 30% u poređenju sa izloženošću atazanaviru 300mg/ ritonaviru 100 mg dnevno bez omeprazola 20 mg dnevno.

Istovremena primena omeprazola (40 mg dnevno) je dovela do smanjenja srednjih vrednosti PIK,  $C_{max}$  i  $C_{min}$  nelfinavira za 36-39%, dok su srednje vrednosti PIK,  $C_{max}$  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 (zajedno sa ritonavinom) primenjivan istovremeno sa omeprazolom (40 mg jednom dnevno) zabeleženo je povećanje koncentracije sakvinavira u plazmi (80-100%). Terapija omeprazolom 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost darunaviru (primenjen zajedno sa ritonavinom) i amprenaviru (primenjen zajedno sa ritonavinom). Terapija omeprazolom 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost amprenaviru (sa ili bez istovremene primene ritonavira). Terapija omeprazolom 40 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost lopinaviru (primenjen zajedno sa ritonavinom).

##### 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 ako je potrebno.

### Lekovi čija resorpcija zavisi of pH

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, itrakonazola i erlotiniba može da bude smanjena, a resorpcija digoksina povećana tokom terapije esomeprazolom. Istovremena terapija omeprazolom (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 visokih 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 visokim dozama leka DEMOLOX (80 mg + 8 mg/h). Efekat esomeprazola na lekove koji se metabolišu preko CYP2C19 može biti veoma izražen 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

Istovremeno oralno davanje 30 mg esomeprazola dovelo je do 45% smanjenja klirensa CYP2C19 supstrata diazepama.

### Fenitoin

Istovremena oralna primena 40 mg esomeprazola 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  $PIK_{\tau}$  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  $PIK$  cilostazola za 18% i 26%, a  $C_{max}$  i  $PIK$  njegovog aktivnog metabolita za 29% i 69%.

### Cisaprid

Kod zdravih dobrovoljaca, istovremena oralna primena 40 mg esomeprazola i cisaprida dovelo je do 32% povećanja površine ispod krive koncentracije u plazmi u funkciji vremena ( $PIK$ ) 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 posle primene samog cisaprida nije dodatno produžavan kada je cisaprid dat u kombinaciji sa esomeprazolom.

### Varfarin

Istovremeno oralna primena 40 mg esomeprazola pacijentima na terapiji varfarinom u kliničkim ispitivanjima pokazalo je da su vremena koagulacije ostajala u prihvatljivim rasponima. Međutim, izlaganje oralnom esomeprazolu po puštanju leka u promet otkrilo je nekoliko izolovanih slučajeva sa povećanim vrednostima INR-a do klinički značajnog nivoa kada su se ovi lekovi davali istovremeno. Prema tome, preporučuje se praćenje kada se uvodi i obustavlja istovremena terapija esomeprazolom dok pacijent prima varfarin ili neki drugi derivat kumarina.

### 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 (40 mg na dan, peroralno) 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 20 mg esomeprazola 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 mera 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 kinidina.

##### Naproxen 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 primena esomeprazola i jednog inhibitora CYP3A4, klaritromicina (500 mg 2 puta dnevno), dovelo je do udvostručavanja izloženosti (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  $PIK_{\tau}$  omeprazola za 280%. Podešavanje doze esomeprazola nije uvek neophodno ni u jednoj od ovih situacija. Ali, treba ipak razmisliti o podešavanju doze kod pacijenata sa težim oštećenjem funkcije jetre ako 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 stabilišu metabolizam esomeprazola.

#### **Pedijatrijska populacija**

Studije interakcije su rađene samo sa odraslima.

## **4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Trudnoća

Kada se radi o izlaganju esomeprazolu u trudnoći, nema dovoljno podataka. Podaci dobijeni iz epidemioloških studija na velikom broju izloženih trudnica ukazuju da racemska mešavina, 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 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 koristi 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 je toksičan za fetus i novorođenče.

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 koristiti u periodu 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 za upravljanje 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 ustanovljene neželjene reakcije u zavisnosti od primenjene doze.

### 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 česte  $\geq 1/10$ , česte  $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), povremene ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), retke ( $\geq 1/10000$  do  $< 1/1000$ ), veoma retke ( $< 1/10000$ ) i nepoznate učestalosti (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
<b>Poremećaji krvi i limfnog sistema</b>	Retke	Leukopenija, trombocitopenija
	Veoma retke	Agranulocitoza, pancitopenija
<b>Poremećaji imunskog sistema</b>	Retke	Reakcije preosetljivosti, npr. povišena telesna temperatura, angioedem i anafilaktička reakcija/šok
<b>Poremećaji metabolizma i ishrane</b>	Povremene	Periferni edem
	Retke	Hiponatremija
	Nepoznate učestalosti	Hipomagnezijemija (videti odeljak 4.4); izražena hipomagnezijemija može korelirati sa hipokalcemijom. Hipomagnezijemija se može dovesti u vezu sa hipokalemijom.
<b>Psihijatrijski poremećaji</b>	Povremene	Nesanica
	Retke	Agitiranost, konfuznost, depresija
	Veoma retke	Agresivnost, halucinacije
<b>Poremećaji nervnog sistema</b>	Česte	Glavobolja
	Povremene	Vrtoglavica, parestezija, pospanost
	Retke	Poremećaj čula ukusa
<b>Poremećaji oka</b>	Povremene	Zamagljeni vid
<b>Poremećaji uha i labirinta</b>	Povremene	Vertigo
<b>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</b>	Retke	Bronhospazam
<b>Gastrointestinalni poremećaji</b>	Česte	Abdominalni bol, konstipacija, dijareja, flatulencija, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlezda (benigni)
	Povremene	Suva usta



	Retke	Stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
	Nepoznate učestalosti	Mikroskopski kolitis
<b>Hepatobilijarni poremećaji</b>	Povremene	Povećane vrednosti enzima jetre
	Retke	Hepatitis sa žuticom ili bez žutice
	Veoma retke	Teška insuficijencija jetre, encefalopacija kod pacijenata koji su već imali oboljenje jetre
<b>Poremećaji kože i potkožnog tkiva</b>	Česte	Reakcije na mestu primene*
	Povremene	Dermatitis, pruritus, ospa, urtikarija
	Retke	Alopecija, osetljivost na svetlost
	Veoma retke	Erythema multiforme, Stivens-Džonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
	Nepoznate učestalosti	Subakutni kožni lupus eritematosus (videti odeljak 4.4)
<b>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</b>	Povremeno	Prelom kuka, zgloba ruke ili kičme (videti odeljak 4.4)
	Retke	Artralgija, mijalgija
	Veoma retke	Mišićna slabost
<b>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</b>	Veoma retke	Intersticijalni nefritis; prijavljeno je da je kod nekih pacijenata praćen bubrežnom insuficijencijom.
<b>Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki</b>	Veoma retke	Ginekomastija
<b>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</b>	Retke	Slabost, pojačano znojenje

\* reakcije na mestu primene su uglavnom bile primećene u studiji sa primenom visokih doza, tokom 3 dana (72 h). Videti odeljak 5.3.

Ireverzibilni poremećaj vida zabeležen je u izolovanim slučajevim kritično obolelih pacijenata koji su primali intravenske injekcije omeprazola (racemata), posebno u visokim 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 8 dece je bilo uzrasta od 1 do 5 godina). Rezultati su bili konzistentni sa poznatim bezbednosnim profilom esomeprazola i nisu identifikovani novi bezbednosni signali.

#### 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](http://www.alims.gov.rs)  
 e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto: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. R- i S-izomer omeprazola imaju slično farmakodinamsko dejstvo.

#### *Mehanizam dejstva*

Esomeprazol je slaba baza i koncentruje se i konvertuje u aktivni oblik u visoko kiseloj sredini sekretornih kanalikula parijetalnih ćelija gde inhibira enzim  $H^+K^+ -ATP$ azu – kiselinke pumpe i inhibira i bazalno i stimulirano lučenje kiseline.

#### *Farmakodinamski efekti*

Posle 5 dana oralnog davanja 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 daje oralno ili intravenski.

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

Tokom 24-satnog perioda intravenske primene 80 mg esomeprazola u vidu bolus infuzije tokom 30 minuta, nakon čega je usledila kontinuirana intravenska infuzija od 8 mg/h 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 daje esomeprazol 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 80 mg esomeprazola kao intravensku infuziju tokom 30 minuta, nakon čega je usledila infuzija od 8 mg/h ili placebo, u toku 72 sata. Nakon inicijalnog perioda od 72 sata, svi pacijenti su u otvorenom delu studije primili 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. Nivo hromogranina A (CgA) se povećava zbog smanjene gastrične kiselosti. Povećanje nivoa CgA može interferirati sa ispitivanjima na neuroendokrine tumore. U literaturi se navodi da terapiju inhibitorima protonske pumpe treba prekinuti najmanje 5 dana pre određivanja CgA. Ako se nivoi CgA i

gastrina ne normalizuju u roku od 5 dana, određivanje treba ponoviti nakon 14 dana od prekida terapije esomeprazolom.

Povećani broj ECL ćelija, 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 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 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 0.5 mg/kg jednom dnevno je primenjivan oralno tokom najmanje 10 dana. Nije bilo značajne razlike između esomeprazola i placeba u primarnom cilju studije, a to je bila promena u učestalosti pojave simptoma GERB.

Rezultati pedijatrijskih studija dalje pokazuju da je primena 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 reflukšnom 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 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*

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

Ukupni klirens iz plazme je oko 17 L/h posle pojedinačne doze i oko 9 L/h posle ponavljanih doza. Poluvreme eliminacije iz plazme iznosi oko 1,3h 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% osnovnog jedinjenja.

#### *Linearnost/nelinearnost*

Ukupna izloženost (PIK) povećava se sa ponavljanim davanjem esomeprazola. Ovo povećanje je dozna zavisno i dovodi do nelinearnog odnosa doze i PIK posle ponavljano doziranja. Ova zavisnost od vremena i visine 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 ponavljano doziranja doze od 40 mg u vidu intravenske injekcije, postižu se srednje koncentracije u plazmi od oko 13.6 mikromol/L. Srednje 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 oralno u ukupnoj izloženosti pacijenata.

Postoji dozno-linearno povećanje ukupne izloženosti nakon intravenske primene esomeprazola u vidu 30-minutne infuzije (40 mg, 80 mg, 120 mg) praćene kontinuiranom infuzijom (4mg/h ili 8mg/h) u toku 23.5 h.

#### *Posebne populacije pacijenata*

##### Slabi metabolizeri

Približno  $2,9 \pm 1,5$  % populacije nema funkcionalni CYP2C19 enzim i oni se nazivaju slabi metabolizeri. Kod ovih ljudi, metabolizam esomeprazola je verovatno katalizovan pomoću CYP3A4. Posle ponavljano doziranja od 40 mg oralno datog esomeprazola jednom dnevno, srednje ukupno izlaganje bilo je otprilike 100 % veće kod slabih metabolizera, nego kod onih koji imaju funkcionalni enzim CYP2C19 (oni koji ekstenzivno metabolišu). Srednje 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 esomeprazole.

##### Pol

Posle pojedinačne oralne doze od 40 mg esomeprazola, srednje ukupno izlaganje 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 davanju 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 umanjena 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 prekoračivati dozu od 20 mg kod GERB-a. Za pacijente sa krvarećim ulkusom i težim oštećenjem funkcije jetre, nakon inicijalne bolus doze od 80 mg, maksimalna doza od 4 mg/h za 71.5 sati, data kontinuiranom intravenskom infuzijom može biti dovoljna. Esomeprazol, a ni njegovi glavni metaboliti ne pokazuju tendenciju nagomilavanja kada se daju 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 pacijenata od 0 do 18 godina, od kojih je 50 pacijenata (od toga 7 u starosnoj grupi od 1 do 5 godina) završilo studiju i bilo je uključeno u evaluaciju farmakokinetike 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).  $C_{ss,max}$  je merena 5 minuta nakon primene leka u svim pedijatrijskim grupama, 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	PIK (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 starosti  $\geq 32$  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  $\geq 44$  pune nedelje.

\*\*Dva pacijenta su isključena, jedan je najverovatnije bio u populaciji bez funkcionalnog CYP2C19 izoenzima, a drugi je bio na istovremenoj terapiji inhibitorom CYP3A4.

Model zavisna analiza da će  $C_{ss,max}$  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 kao 3-minutne injekcije.

### **5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka**

Pretklinička ispitivanja bezbednosti ne otkrivaju nikakve posebne opasnosti po ljudsku populaciju, na osnovu konvencionalnih ispitivanja toksičnosti pojedinačnih i ponavljanih doza, embrio-fetalne toksičnosti i mutagenosti. 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 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 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 temperature do  $30^{\circ}\text{C}$ .

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

### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do  $25^{\circ}\text{C}$ .

Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svetlosti.

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

### 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.

Ako se ne upotrebi ceo rekonstituisani rastvor, svu količinu neiskorišćenog leka treba ukloniti 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 u najviše 100mL 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 100mL 0,9% natrijum hlorida za intravensku upotrebu.

Rekonstituisani rastvor za infuzije 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

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

17.02.2021.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Februar, 2021.