SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. IME LIJEKA
Esom I.V., 40 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV
Jedna bočica sadrži 40 mg esomeprazola (u obliku esomeprazol natrijuma).

Pomoćna sredstva sa poznatim učinkom
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po 40mg, u osnovi ne sadrži natrijum.

Za kompletnu listu pomoćnih supstanci, vidjetio dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK
Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.
Prašak ili liofilizat bijele do žućkastobijele boje.

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Esom I.V., rastvor za injekciju/infuziju je indikovan kod odraslih za:
- Gastričnu antisekretornu terapiju kada oralna primjena nije moguća, kao za:
  - gastro-ezofagealnu refluksnu bolest (GERB) kod pacijenata sa ezofagitisom i/ili teškim simptomima refluksa
  - liječenje gastričnih ulkusa povezanih sa upotrebom NSAIL
  - sprječavanje pojave gastričnih i duodenalnih ulkusa povezanih sa terapijom NSAIL, kod pacijenata izloženih riziku.
- Prevenciju ponovnog krvarenja kod pacijenata sa akutnim krvarenjem želučanog ili duodenalnog ulkusa nakon terapijske endoskopije.

Lijek Esom I.V., rastvor za injekciju/infuziju je indikovan kodkod djece i adolescenata uzrasta1 - 18 za:
- Gastričnu antisekretornu terapiju kada oralna primjena 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 primjene

Doziranje
Odrasli

Gastrična antisekretorna terapija kada oralna primjena nije moguća
Pacijenti koji ne mogu da primaju oralnu terapiju mogu se liječiti parenteralno sa 20-40 mg jednom dnevno. Pacijente sa refluksnim ezofagitisom treba liječiti sa 40 mg jednom dnevno. Pacijente koji se liječe simptomatski od refluksne bolesti treba liječiti sa 20 mg jednom dnevno.

Za liječenje 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 primjene čim to bude moguće.

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

Nakon parenteralne terapije treba primijeniti oralnu terapiju za supresiju želučane kiseline.

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

Način primjene
Za instrukcije o pripremi rekonstituisanog rastvora vidjeti dio 6.6.

Injekcije
Doza od 40 mg
5 mL rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba dati kao intravensku injekciju tokom perioda od najmanje
3 minute.

Doza od 20 mg
2,5 mL ili polovinu rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba davati kao intravensku injekciju tokom perioda od najmanje 3 minute. Neiskorištenu 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. Neiskorištenu količinu rastvora treba ukloniti.

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

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

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega
Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega. Zbog ograničenog iskustva sa pacijentima koji imaju tešku bubrežnu insuficijenciju, njih treba liječiti oprezno (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje funkcije jetre
GERB: Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ne smije se prekoračiti maksimalna dnevna doza od 20 mg esomeprazola (vidjeti dio 5.2).

Krvarenje ulkusa: Prilagođavanje doza nije potrebno kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem
funkcije jetre. Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre, nakon inicijalne bolus doze od 80 mg esomeprazola i.v., kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 4 mg/sat za 71,5 sati može biti dovoljna (vidjeti dio 5.2).

Stariji pacijenti
Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Doziranje
Djeca i adolescenti uzrasta 1-18 godina

Gastrična antisekretorna terapija kada oralna primjena nije moguća

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

Pacijenti koji ne mogu da uzimaju lijek oralnim putem mogu dobijati parenteralnu terapiju jednom dnevno, kao dio cjelokupne terapije za GERB (vidjeti doze u tabeli niže).
Uobičajeno, trajanje intravenske terapije treba da je kratko a prelazak na oralnu primjenu u što kraćem roku.

Preporučene intravenske doze esomeprazola

Uzrast	Terapija erozivnog refluksnog ezofagitisa	Simptomatska terapija GERB-a
1 – 11 godina	Tjelesna masa < 20 kg: 10 mg jednom dnevno Tjelesna 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 primjene
Za pripremu rekonstituisanog rastvora, vidjeti dio 6.6.

Injekcije
Doza od 40 mg
5 mL rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba dati kao intravensku injekciju tokom perioda od najmanje
3 minute.

Doza od 20 mg
2,5 mL ili polovinu rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba davati kao intravensku injekciju tokom perioda od najmanje 3 minute. Neiskorištenu količinu rastvora treba ukloniti.

Doza od 10 mg
1,25 mL rekonstituisanog rastvora (8 mg/mL) treba dati kao intravensku injekciju tokom perioda od najmanje 3 minute. Neiskorištenu 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. Neiskorištenu količinu rastvora treba ukloniti.

Doza od 10 mg
Četvrtinu rekonstituisanog rastvora treba davati kao intravensku infuziju tokom perioda od 10-30 minuta. Neiskorištenu količinu rastvora treba ukloniti.

4.3. Kontraindikacije
Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole ili bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.
Esomeprazol se ne smije koristiti istovremeno sa nelfinavirom (vidjeti dio 4.5).

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi lijeka
U prisustvu bilo kakvih alarmantnih simptoma (npr. značajni nenamjerni gubitak tjelesne 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 esomeprazolom može da ublaži simptome i odloži dijagnozu.

Gastrointestinalne infekcije
Terapija inhibitorima protonske pumpe može da dovede do neznatno povišenog rizika od gastrointestinalnih infekcija kao što su *Salmonella* i *Campylobacter* (vidjeti dio 5.1).

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

Apsorpcija vitamina B12
Esomeprazol, kao i svi lijekovi koji blokiraju lučenje kiseline u želucu, mogu smanjiti apsorpciju vitamina B12 (cijanokobalamin) zbog hipo- ili ahlorhidrije. Ovo treba uzeti u obzir kod pacijenata sa smanjenim depoom u organizmu ili sa postojećim faktorima rizika za smanjenu apsorpciju vitamina B12, koji su na dugotrajnoj terapiji esomeprazolom.

Hipomagnezemija
Teška hipomagnezemija je prijavljena kod pacijenata koji su bili na terapiji inhibitorima protonske pumpe, kao što je esomeprazol, tokom najmanje tri mjeseca a u najvećem broju slučajeva tokom jedne godine. Ozbiljne manifestacije hipomagnezemije, kao što su umor, tetanija, delirijum, konvulzije, vrtoglavica i ventrikularne aritmije se mogu javiti, ali mogu početi neprimjetno tako da se mogu previdjeti. Kod većine pacijenata, hipomagnezemija se poboljšala poslije supstitucione terapije magnezijumom i prekida terapije inhibitorima protonske pumpe. Kod pacijenata kod kojih se očekuje da će biti na produženoj terapiji inhibitorima protonske pumpe ili koji istovremeno uzimaju digoksin ili lijekove koji dovode do smanjenja koncentracije magnezijuma (npr. diuretici), ljekari bi trebalo da razmotre mjerenje koncentracije magnezijuma prije početka terapije inhibitorima protonske pumpe i periodično tokom terapije.

Rizik od preloma
Inhibitori protonske pumpe, posebno ukoliko se primjenjuju u većim dozama i tokom dužeg vremenskog perioda (više od 1 godine), mogu umjereno povećati rizik od preloma kuka, ručnog zgloba i kičme, posebno kod starijih osoba ili u prisustvu drugih faktora rizika. Opservacione studije ukazuju da inhibitori protonske pumpe mogu povećati ukupan rizik od preloma za 10-40%. Ovo povećanje rizika, može djelimično biti posljedica i drugih faktora rizika. Pacijente sa rizikom od nastanka osteoporoze treba liječiti u skladu sa postojećim kliničkim vodičima uz adekvatan unos vitamina D i kalcijuma.

Subakutni kožni eritemski lupus (SKEL)
Primjena inhibitora protonske pumpe je povezana sa veoma rijetkim slučajevima SKEL. Ukoliko dođe do pojave lezija, naročito na dijelovima kože koji su izloženi suncu, kao i ukoliko su praćene pojavom artralgije, pacijent bi odmah trebao da potraži medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba da razmotri prestanak primjene esomeprazola. Pojava SKEL nakon primjene esomeprazola povećava rizik od njegovog nastanka i prilikom primjene drugih inhibitora protonske pumpe.

Istovremena primjena sa drugim lijekovima
Istovremena primjena esomeprazola i atazanavira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5). Ukoliko se smatra da je kombinacija atazanavira i inhibitora protonske pumpe neophodna, preporučuje se pažljiv medicinski nadzor uz povećanje doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira; dozu od 20 mg esomeprazola ne treba prekoračiti.

Esomeprazol je CYP2C19 inhibitor. Zato je potrebno razmotriti potencijalne interakcije sa lijekovima koji se metabolišu preko CYP2C19 enzima, naročito pri započinjanju i prilikom obustavljanja terapije esomeprazolom. Primjećena je interakcija između klopidogrela i esomeprazola (vidjeti dio 4.5). Klinički značaj ove interakcije je nejasan. Kao mjera opreza, istovremenu primjenu esomeprazola i klopidogrela treba izbegavati.

Uticaj na rezultate laboratorijskih testova
Povišen nivo humanog hromogranina A (CgA) može uticati na rezultate analiza koje se koriste u ispitivanju neuroendokrinih tumora. Da bi se izbjegla ova interferencija, terapiju esomeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije mjerenja vrijednosti CgA (vidjeti dio 5.1). Ukoliko se pokaže da nakon inicijalnog mjerenja vrijednosti CgA i gastrina nisu u opsegu referentnih vrijednosti, mjerenja treba ponoviti 14 dana nakon prestanka terapije inhibitorima protonske pumpe.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrijuma (23 mg) po dozi, u osnovi ne sadrži natrijum.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste interakcija

Uticaj esomeprazola na farmakokinetiku drugih lijekova

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

Inhibitori proteaze
Prijavljena je interakcija omeprazola sa nekim inhibitorima proteaze. Klinički značaj i mehanizmi u osnovi ovih interakcija nisu uvijek poznati. Povišena pH vrijednost u želucu tokom primjene omeprazola može promijeniti resorpciju inhibitora proteaze. Drugi mogući mehanizmi interakcije su preko inhibicije CYP2C19.

Prijavljeni su slučajevi smanjenih koncentracija atazanavira i nelfinavira u serumu pri istovremenoj terapiji sa omeprazolom tako da se ne preporučuje njihova istovremena primjena.
Istovremena primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) sa atazanavirom u dozi od 300 mg i ritonavirom u dozi od 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 na 400 mg nije kompenzovalo uticaj omeprazola na izloženost atazanaviru. Istovremena primjena omeprazola (20 mg dnevno) sa atazanavirom 400 mg/ritonavirom 100 mg kod zdravih ispitanika je dovela do smanjenja izloženosti atazanaviru za oko 30% u odnosu na izloženost pri primjeni 300 mg atazanavira/100 mg ritonavira na dan, bez omeprazola u dozi od 20 mg dnevno. Istovremena primjena omeprazola (40 mg na dan) je dovela do smanjenja srednjih vrijednosti PIK, C_{max} i C_{min} za 36-39%, odnosno, do smanjenja ovih srednjih vrijednosti farmakološki aktivnog metabolita M8 za 75-92%. Zbog sličnih farmakodinamskih djelovanja i farmakokinetičkih osobina omeprazola i esomeprazola, istovremena primjena esomeprazola i atazanavira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4), a istovremena primjena esomeprazola i nelfinavira je kontraindikovana (vidjeti dio 4.3).

Za sakvinavir (primjenjen uz ritonavir), prijavljeni su povišeni nivoi u serumu (80 - 100%) tokom istovremene primjene sa omeprazolom (40 mg na dan). Terapija omeprazolom od 20 mg dnevno, nije imala uticaj na izloženost darunaviru (primjenjen uz ritonavir) i amprenaviru (primjenjen uz ritonavir). Terapija esomeprazolom u dnevnoj dozi od 20 mg, nije imala uticaj na izloženost amprenaviru (sa ili bez ritonavira). Terapija omeprazolom 40 mg na dan, nije imala uticaj na izloženost lopinaviru (primjenjen sa ritonavirom).

Metotreksat
Prijavljeno je i povećanje nivoa metotreksata kod nekih pacijenata pri istovremenoj primjeni sa inhibitorima protonske pumpe. Tokom primjene velikih doza metotreksata, može se razmotriti privremena obustava terapije esomeprazolom.

Takrolimus
Pri istovremenoj primjeni sa esomeprazolom, prijavljeno je povećanje nivoa takrolimusa u serumu. Potrebno je sprovesti pojačano praćenje koncentracija takrolimusa, kao i funkcije bubrega (klirens kreatinina) i prilagoditi doziranje takrolimusa ako je potrebno.

Lijekovi čija apsorpcija zavisi od pH
Supresija lučenja želučane kiseline tokom terapije esomeprazolom i drugim inhibitorima protonske pumpe može da poveća ili smanji apsorpciju lijekova čija apsorpcija zavisi od pH vrijednosti u želucu. Kao i sa upotrebom ostalih lijekova koji smanjuju kiselost u želucu, apsorpcija ketokonazola, itrakonazola i erlotiniba može da bude smanjena, a apsorpcija digoksina povećana tokom terapije esomeprazolom. Istovremena primjena omeprazola (20 mg dnevno) i digoksina kod zdravih ispitanika je povećala bioraspoloživost digoksina za 10% (i do 30% kod dvoje od deset ispitanika). Toksičnost digoksina je rijetko prijavljena. Međutim, oprez je potreban kada se omeprazol primjenjuje u većim dozama kod starijih pacijenata. Terapijski monitoring koncentracije digoksina tada treba pojačati.

Lijekovi koji se metabolišu preko CYP2C19
Esomeprazol inhibira CYP2C19, glavni enzim koji metabolише esomeprazol. Prema tome, kada se esomeprazol kombinuje sa lijekovima koji se metabolišu preko CYP2C19, kao što su diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin itd., koncentracije ovih lijekova u plazmi mogu da budu povećane, i može da bude potrebno smanjenje doze. Nisu sprovedene *in vivo* studije interakcija lijekova sa visokim intravenskim dozama esomeprazola (80 mg+8 mg/sat). Uticaj esomeprazola na lijekove 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 mogućih neželjenih reakcija na lijek.

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

Diazepam
Istovremena oralna primjena 30 mg esomeprazola dovela je do 45%-nog smanjenja klirensa CYP2C19 supstrata diazepama.

Fenitoin
Istovremena oralna primjena 40 mg esomeprazola i fenitoina dovela je do 13%-nog povećanja minimalnih vrijednosti fenitoina u plazmi pacijenata sa epilepsijom. Preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi kada se uvodi ili obustavlja terapija esomeprazolom.

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

Cilostazol
Omeprazol, kao i esomeprazol, djeluje kao inhibitor CYP2C19. Omeprazol, primijenjen u dozama od 40 mg kod zdravih ispitanika u *cross-over* studiji, povećao je vrijednosti C_{max} i PIK za cilostazol za 18% odnosno 26%, a jednog od njegovih aktivnih metabolita za 29% odnosno 69%.

Cisaprid
Kod zdravih ispitanika, istovremena oralna primjena 40 mg esomeprazola i cisaprida, dovela je do 32%-nog povećanja površine ispod krive koncentracije u plazmi u funkciji vremena (PIK) i do 31%-nog produžetka poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), ali ne i do značajnog povećanja maksimalnih koncentracija cisaprida u plazmi. Neznatno produženje QTc intervala zabilježeno poslije primjene samo cisaprida nije se dodatno produžavalo kada se cisaprid primjenjivao u kombinaciji sa esomeprazolom.

Varfarin
U toku kliničkog ispitivanja istovremena oralna primjena 40 mg esomeprazola kod pacijenata koji su na terapiji varfarinom, pokazala je da su vremena koagulacije ostajala u prihvatljivom opsegu. Međutim, nakon stavljanja u promet oralnog oblika esomeprazola, prijavljeno je nekoliko izolovanih slučajeva klinički značajnog povećanja vrijednosti INR-a kod istovremene primjene ova dva lijeka. 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 su pokazali da farmakokinetičke/farmakodinamske interakcije između klopidogrela (300 mg udarna doza/75 mg na dan doza održavanja) i esomeprazola (40 mg *per os* na dan) dovode do smanjenja izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela u prosjeku za 40% i smanjenja maksimalne inhibicije agregacije trombocita (ADP indukovane) u prosjeku za 14%. Kada je klopidogrel primjenjen zajedno sa fiksnom kombinacijom esomeprazol 20 mg + acetilsalicilna kiselina 81 mg u odnosu na klopidogrel primjenjen u monoterapiji, u studiji na zdravim ispitanicima došlo je do smanjenja izloženosti aktivnom metabolitu klopidogrela za skoro 40%. Međutim, maksimalni nivoi inhibicije agregacije trombocita (indukovane ADP-om) kod ovih ispitanika su bili isti i u grupi na klopidogrelu i u grupi na kombinaciji (esomeprazol + acetilsalicilna kiselina).
U opservacionim i kliničkim studijama dobijeni su nekonzistentni podaci o kliničkim implikacijama farmakokinetičkih/farmakodinamskih interakcija esomeprazola u pogledu značajnih kardiovaskularnih događaja. Kao mjera opreza, preporučuje se da istovremenu primjenu esomeprazola i klopidogrela treba izbjegavati.

<u>Ispitivani lijekovi čije interakcije nemaju klinički značaj</u>

Amoksicilin ili hinidin
Pokazano je da esomeprazol nema klinički relevantnih djelovanja na farmakokinetiku amoksicilina ili hinidina.

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

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

Djelovanja drugih lijekova na farmakokinetiku esomeprazola

Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 i/ili CYP3A4
Esomeprazol se metaboliše preko CYP2C19 i CYP3A4. Istovremena oralna primjena esomeprazola i inhibitora CYP3A4, klaritromicina (500 mg dva puta dnevno), dovela je do udvostručavanja izloženosti (PIK) esomeprazolu. Istovremena primjena esomeprazola i kombinovanog inhibitora CYP2C19 i CYP3A4 može da dovede do više od dvostruko povećane izloženosti esomeprazolu. Inhibitor CYP2C19 i CYP3A4, vorikonazol, povećava vrijednost PIK omeprazola za 280%. Prilagođavanje doze esomeprazola nije uvijek neophodno ni u jednoj od ovih situacija. Međutim, potrebno je razmotriti prilagođavanje doze kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre ako je indikovana dugotrajna terapija.

Lijekovi koji indukuju CYP2C19 i/ili CYP3A4
Lijekovi za koje se zna da indukuju CYP2C19 ili CYP3A4 ili oba (kao što su rifampicin i kantarion) mogu
dovesti do sniženja nivoa esomeprazola u serumu tako što povećavaju 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 smjesa omeprazola nema malformativni niti ima fetotoksičan uticaj. Ispitivanja sa esomeprazolom na životinjama nisu ukazala ni na neposredna, niti na posredna štetna djelovanja na embriofetalni razvoj.
Ispitivanja na životinjama sa racemskom smjesom ne ukazuju ni na neposredna, niti na posredna štetna
djelovanja na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Potreban je oprez pri propisivanju lijeka Esom I.V. trudnicama.

Umjereni 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 (vidjeti dio 5.3).

Dojenje
Nije poznato da li se esomeprazol izlučuje u majčino mlijeko, nedovoljno je informacija o uticaju esomeprazola na novorođenčad/dojenčad.
Prema tome, esomeprazol ne treba koristiti u periodu dojenja.

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

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama
Esomeprazol ima neznatan uticaj na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Zabilježene
su neželjene reakcije kao što su vrtoglavica (manje često) i zamućen vid (manje često) (vidjeti dio 4.8). Ukoliko se one jave pacijent ne treba da upravlja vozilima niti da rukuje mašinama.

4.8. Neželjena djelovanja
Sažetak bezbjednosnog profila
Glavobolja, abdominalni bol, dijareja i mučnina su među najčešće prijavljenim neželjenim reakcijama tokom kliničkih studija (i također tokom postmarketinškog praćenja). Dodatno, bezbjednosni profil je sličan za različite farmaceutske oblike, terapijske indikacije, uzrasne grupe i populacije pacijenata. Nisu zabilježene dozno-zavisne neželjene reakcije.

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sljedeće neželjene reakcije su identifikovane ili se na njih sumnjalo u programu kliničkog ispitivanja za esomeprazol (oralna ili intravenska primjena) i po stavljanju lijeka u promet (oralna primjena). Reakcije su klasifikovane po učestalosti: veoma često ≥1/10), često ≥1/100 do <1/10; manje često ≥ 1/1000 do <1/100; rijetko ≥1/10000 do <1/1000; veoma rijetko <1/10000, nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Klasifikacija organskih sistema	Učestalost	Neželjeno djelovanje
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Rijetko	Leukopenija, trombocitopenija
	Veoma rijetko	Agranulocitoza, pancitopenija
Poremećaji imunog sistema	Rijetko	Reakcije preosjetljivosti, npr. povišena tjelesna temperatura, angioedem i anafilaktička reakcija/šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	Manje često	Periferni edem
	Rijetko	Hiponatremija
	Nepoznato	Hipomagnezemija (vidjeti dio 4.4); teška hipomagnezemija može biti povezana sa hipokalcemijom. Hipomagnezemija se može dovesti u vezu sa hipokalemijom.
Psihijatrijski poremećaji	Manje često	Insomnija
	Rijetko	Agitacija, konfuzija, depresija
	Veoma rijetko	Agresija, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
	Manje često	Vrtoglavica, parestezija, somnolencija
	Rijetko	Poremećaj čula ukusa
Poremećaji oka	Manje često	Zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Rijetko	Bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Abdominalni bol, konstipacija, dijareja, flatulencija, mučnina/povraćanje, benigni polipi fundusnih žlijezda
	Manje često	Suhoća usta
	Rijetko	Stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
	Nepoznato	Mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	Manje često	Povišene vrijednosti enzima jetre
	Rijetko	Hepatitis sa ili bez žutice
	Veoma rijetko	Zatajenje jetre, encefalopatija kod pacijenata koji su već imali oboljenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Reakcije na mjestu primjene*
	Manje često	Dermatitis, pruritus, osip, urtikarija
	Rijetko	Alopecija, fotoosjetljivost
	Veoma rijetko	Multiformni eritem, Stevens-Johnson-ov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
	Nepoznato	Subakutni kožni eritemski lupus (vidjetio dio 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog i vezivnog tkiva	Manje često	Prelom kuka, ručnog zgloba ili kičme (vidjeti dio 4.4)

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

	Rijetko	Artralgija, mijalgija
	Veoma rijetko	Slabost u mišićima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma rijetko	Intersticijalni nefritis; kod nekih pacijenata je istovremeno prijavljena i insuficijencija bubrega
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Veoma rijetko	Ginekomasija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Rijetko	Slabost, pojačano znojenje

*reakcije na mjestu primjene su uglavnom bile primjećene u studiji sa primjenom visokih doza, tokom 3 dana (72 sata). Vidjeti dio 5.3.

Ireverzibilni poremećaj vida zabilježen je u izolovanim slučajevim kritično oboljelih 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 procjene farmakokinetike ponovljenih intravenskih doza esomeprazola jednom dnevno tokom 4 dana kod pedijatrijskih pacijenata uzrasta od 0 - 18 godina (vidjeti dio 5.2). Procjena bezbjednosti je rađena na uzorku od 57 pacijenata (od toga osmoro djece je bilo uzrasta od 1 - 5 godina). Rezultati koji su dobijeni su u skladu sa već poznatim bezbjednosnim profilom esomeprazola, a novi bezbjedonosni signali nisu registrovani.

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijeka
Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet, je od velike važnosti za formiranje kompletnije slike o bezbjedonosnom profilu lijeka, odnosno za formiranje što bolje ocjene odnosa korist/rizik pri terapijskoj primjeni lijeka.
Proces prijave sumnji na neželjena dejstva lijeka doprinosi kontinuiranom praćenju odnosa koristi/rizik i adekvatnoj ocjeni bezbjedonosnog profila lijeka. Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u nasoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: www.almbih.gov.ba. Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mlađenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

4.9. Predoziranje
Postoje veoma ograničena iskustva sa namjernim predoziranjem. Simptomi povezani sa oralnom dozom od 280 mg su bili gastrointestinalni simptomi i slabost. Pojedinačne oralne doze od 80 mg esomeprazola i intravenske doze od 308 mg esomeprazola tokom 24 sata su prolazile bez posljedica. Nije poznat specifični antidot. Esomeprazol se u velikoj mjeri vezuje za proteine plazme, tako da se ne može ukloniti dijalizom. Kao u slučaju svakog drugog predoziranja, terapija treba da bude simptomatska i treba primijeniti opšte suportivne mere.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci
Farmakoterapijska grupa: Lijekovi za poremećaje aciditeta; inhibitori protonske pumpe
ATC kod: A02BC05
Esomeprazol je S-izomer omeprazola i smanjuje sekreciju želučane kiseline posredstvom specifičnog, ciljnog mehanizma djelovanja. On je specifični inhibitor protonske pumpe u parijetalnim ćelijama.
R- i S-izomer omeprazola imaju slično farmakodinamsko djelovanje.

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

Mehanizam djelovanja
Esomeprazol je slaba baza i koncentriše se i konvertuje u aktivni oblik u visoko kiseloj sredini sekretornih

kanalikula parijetalnih ćelija gdje inhibira enzim H^+K^+-ATP-azu - protonsku pumpu i tako inhibira i bazalno i stimulisano lučenje kiseline.

Farmakodinamska djelovanja
Poslije 5 dana oralne primjene doza od 20 mg i 40 mg esomeprazola, intragastrični pH održavan je na vrijednosti preko 4 tokom prosječno 13 odnosno 17 sati, tokom 24 časa praćenja kod simptomatskih pacijenata sa GERB. Djelovanje je slično i nezavisno od toga da li se esomeprazol primjenjuje oralno ili intravenski.

Korištenjem PIK parametra kao zamjene za koncentraciju u plazmi, pokazan je odnos između inhibicije sekrecije kiseline i izloženosti poslije oralnog primjene esomeprazola.

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

Kada se daje esomeprazol 40 mg do izliječenja refluksnog ezofagitisa dolazi kod 78% pacijenata poslije 4 sedmice, i kod 93% poslije 8 sedmica oralne terapije.

U randomizovanoj, dvostruko slijepoj, placebo kontrolisanoj kliničkoj studiji, pacijenti sa endoskopski potvrđenim krvarenjem peptičkog ulkusa, klasifikovani po *Forrest* klasifikaciji kao Ia, Ib, IIa ili IIb (9%,43%, 38% i 10%) su randomizovani da prime esomeprazol rastvor za infuziju (n=375) ili placebo (n=389). Nakon endoskopske hemostaze, pacijenti su primili ili 80 mg esomeprazola kao intravensku infuziju tokom 30 minuta, nakon čega je uslijedila infuzija od 8 mg/sat ili placebo, u toku 72 sata. Nakon inicijalnog perioda od 72 sata, svi pacijenti su u otvorenom dijelu studije primili 40 mg esomeprazola oralno tokom 27 dana radi supresije želučane kiseline. Pojavljivanje ponovnog krvarenja u toku 3 dana je bilo 5,9% u grupi pacijenata liječenih 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 lijekovima, nivoi gastrina u serumu rastu kao odgovor na smanjenu sekreciju kiseline. Nivo hromogranina A (CgA) se također povećava zbog smanjene kiselosti u želucu, što može uticati na vrijednosti dijagnostičkih testova za neuroendokrine tumore. Dostupni podaci iz literature ukazuju na to da se terapija inhibitorima protonske pumpe obustavi između 5 dana i 2 sedmice prije mjerenja vrijednosti CgA. Time se omogućava da se vrijednosti CgA koje mogu biti lažno povišene nakon terapije inhibitorom protonske pumpe vrate u okvir referentnih vrijednosti.

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

Tokom dugotrajne oralne terapije antisekretornim lijekovima, bilježi se pojava gastričnih glandularnih cisti sa nešto povećanom učestalošću. Ove promjene su fiziološka posljedica izražene inhibicije sekrecije kiseline, benigne su i izgleda da su reverzibilne.

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

Pedijatrijska populacija
U placebo-kontrolisanoj studiji (98 pacijenata uzrasta 1 - 11 mjeseci) ispitivani su efikasnost i bezbijednost kod pacijenata sa znacima i simptomima GERB. Esomeprazol 1 mg/kg jednom na dan je primjenjivan oralnim putem tokom 2 sedmice (otvorena faza) i 80 pacijenata je uključeno za dodatne 4 sedmice (dvostruko - slijepa, faza prekida terapije). Nije bilo značajne razlike između esomeprazola i

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

placeba za primarni parametar praćenja, odnosno vrijeme do obustave terapije zbog pogoršanja simptoma.

U placebo-kontrolisano studiji (52 pacijenta uzrasta <1 mjeseca) evaluirani su efikasnost i bezbijednost kod pacijenata sa simptomima GERB-a. Esomeprazol 0,5 mg/kg jednom na dan je dat oralno tokom najmanje 10 dana. Nije bilo značajne razlike između esomeprazola i placeba za primarni parametar praćenja, odnosno promjenu u odnosu na početni broj pojava simptoma GERB-a.

Rezultati iz pedijatrijskih studija također pokazuju da 0,5 mg/kg kod uzrasta < 1 mjeseca i 1,0 mg/kg esomeprazola kod uzrasta 1 do 11 mjeseci, smanjuju prosječan procenat vremena u kome je intraezofagealni pH < 4.

Bezbjednosni profil je izgleda sličan kao kod odraslih.

Kod pedijatrijskih pacijenata sa GERB-om (<1 do 17 godina) dugotrajna terapija inhibitorima protonske pumpe dovela je do hiperplazije manjeg stepena ECL ćelija kod 61% ispitanika. Ova promjena nije bila klinički značajna i nije izazvala atrofični gastritis ili karcinoidni tumor.

5.2. Farmakokinetički podaci

Distribucija

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

Dole navedeni parametri odnose se uglavnom na farmakokinetiku kod pojedinaca sa funkcionalnim CYP2C19 enzimom, kod kojih se lijek metaboliše u velikoj mjeri.
Ukupni klirens iz plazme je oko 17 L/sat poslije pojedinačne doze, i oko 9 L/sat poslije ponavljanih doza. Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 1,3 sati poslije ponovljanog doziranja jednom dnevno.

Esomeprazol se potpuno eliminiše iz plazme izrneđu doza bez tendencije da se kumulira kada se daje jednom dnevno.

Glavni metaboliti esomeprazola nemaju uticaj na sekreciju želučane kiseline. Skoro 80% oralne doze esomeprazola se izlučuje u vidu metabolita u urinu, a preostali dio u fecesu. U urinu se nalazi manje od 1% nepromijenjenog lijeka.

Linearnost/nelinearnost

Ukupna izloženost (PIK) povećava se sa ponavljanim davanjem esomeprazola. Ovo povećanje je dozno zavisno i dovodi do nelinearnog odnosa doze i vrijednosti PIK posle ponavljanog davanja. Ova zavisnost od vremena i visine doze posljedica je smanjenja metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa, vjerovatno izazvanih inhibicijom enzima CYP2C19 pomoću esomeprazola i/ili njegovog sulfonskog metabolita.
Po ponovljenom davanju doze od 40 mg u vidu intravenske injekcije, postiže se srednja vrijednost maksimalne koncentracije u plazmi od oko 13,6 mikromol/L. Srednja vrijednost maksimalne koncentracije u plazmi poslije odgovarajuće oralne doze je približno 4,6 mikromol/L. Manje povećanje (od oko 30%) ukupne izloženosti može se uočiti pri intravenskoj primjeni u poređenju sa oralnom primjenom. Postoji dozno-linearno povećanje ukupne izloženosti nakon intravenske primjene esomeprazola u vidu 30-minutne infuzije (40 mg, 80 mg ili 120 mg) praćene kontinuiranom infuzijom (4 mg/sat ili 8 mg/sat) u toku 23,5 sati.

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

Posebne populacije pacijenata

Spori metabolizeri
Približno 2,9±1,5% populacije nema funkcionalni CYP2C19 enzim i oni predstavljaju tzv. spore metabolizere. Kod ovih ljudi, metabolizam esomeprazola se vjerovatno odvija pomoću CYP3A4. Poslije ponovljene oralne primjene doze od 40 mg esomeprazola jednom dnevno, srednja vrijednost ukupne izloženosti bila je otprilike 100% veća kod sporih metabolizera nego kod ispitanika koji imaju funkcionalni enzim CYP2C19 (brzih metabolizera). Srednje vrijednosti maksimalnih koncentracija u plazmi su bile povećane za oko 60%. Slične razlike zabilježene su i kada se radi o intravenskoj primjeni esomeprazola.
Ovi nalazi nemaju nikakvih implikacija na doziranje esomeprazola.

Spol
Poslije pojedinačne oralne doze od 40 mg esomeprazola, srednja vrijednost ukupne izloženosti je približno 30% veća kod žena nego kod muškaraca. Nisu zabilježene nikakve razlike između spolova kada se doze ponavljaju jednom dnevno. Slične razlike su zabilježene i kada se radi o intravenskoj primjeni esomeprazola. Ovi nalazi nemaju nikakvih implikacija na doziranje esomeprazola.

Oštećenje funkcije jetre
Metabolizam esomeprazola može da bude narušen kod pacijenata sa blagim do umjerenim oštećenjem
funkcije jetre. Brzina metabolizma je umanjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre što dovodi do udvostručene vrijednosti ukupne izloženosti esomeprazolu. Prema tome, kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre koji imaju GERB ne treba prekoračiti dozu od 20 mg.
Kod pacijenata sa krvarećim ulkusima i teškim oštećenjem funkcije jetre, nakon inicijalne bolus doze od 80 mg, maksimalna doza od 4 mg/sat za 71,5 sati, primjenjena kontinuiranom intravenskom infuzijom može biti dovoljna. Esomeprazol kao ni njegovi glavni metaboliti ne pokazuju tendenciju da se kumuliraju 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 esomeprazola, ne očekuje se da metabolizam esomeprazola bude izmijenjen kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega.

Stariji pacijenti
Metabolizam esomeprazola nije značajnije promijenjen kod starijih pacijenata (starosti 71-80 godina).

Pedijatrijska populacija
U randomizovanoj, otvorenoj, multinacionalnoj studiji sa ponovljenim dozama, esomeprazol je davan u 3-minutnoj injekciji, jednom na dan, tokom 4 dana. Studija je uključila ukupno 59 pedijatrijskih pacijenata uzrasta 0-18 godina od kojih je 50 pacijenata (7 djece u uzrasnoj grupi 1 do 5 godina) učestvovalo do kraja studije i bilo evaluirano u pogledu farmakokinetičkih parametara esomeprazola.

Dole navedena tabela opisuje sistemsku izloženost esomeprazolu nakon intravenske primjene 3-minutne injekcije kod pedijatrijskih pacijenata i odraslih zdravih ispitanika. Vrijednosti u tabeli su srednje geometrijske vrijednosti (raspon vrijednosti). Doza od 20 mg za odrasle je davana tokom 30-minutne infuzije. Vrijednost $C_{SS,max}$ je mjerena 5 minuta po doziranju u svim pedijatrijskim grupama i 7 minuta po doziranju 40 mg kod odraslih kao i po završetku infuzije od 20 mg kod odraslih.

Uzrasna grupa	Dozna grupa	PIK (µmol*h/L)	$C_{ss,max}$ (µmol/L)
0-1 mjesec*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5 - 20,5)	3,7 (2,7 - 5,8)
1-11 mjeseci*	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) 20 mg (n=6)**	14,4 (7,2 - 42,3) 10,1 (7,2 - 13,7)	8,8 (3,4 - 29,4) 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)

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

	40 mg (n=41)	12,6 (4,8 - 21,7)	8,5 (5,4 - 17,9)

*Pacijent u grupi od 0 – 1 mjesec je definisan kao pacijent sa korigovanim uzrastom od 32 pune nedjelje i < 44 pune nedjelje, gdje je korigovani uzrast bio zbir gestacionog uzrasta i uzrasta po rođenju u punim nedeljama. Pacijent u grupi 1 – 11 mjeseci je imao korigovan uzrast od 44 pune nedjelje.

**Dva pacijenta su bila isključena od kojih 1 najverovatnije sa sporim CYP2C19 metabolizmom i 1 na istovremenoj terapiji sa CYP3A4 inhibitorom.

Predviđanja bazirana na modelima ukazuju da se vrijednosti $C_{ss,max}$ nakon intravenske primjene esomeprazola tokom 10 minuta, 20 minuta i 30 minuta smanjuju prosječno za 37% do 49%, 54% do 66% i 61% do 72%, tim redom, u svim uzrasnim i doznim grupama u odnosu na primjenu esomeprazola u vidu 3-minutne injekcije.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti lijeka

Pretklinički podaci dobijeni na osnovu konvencionalnih studija bezbjednosne farmakologije, toksičnosti ponovljenih doza, genotoksičnosti, karcinogenog potencijala i reproduktivne i razvojne toksičnosti, ne ukazuju na posebne rizike pri primjeni lijeka kod ljudi. Neželjene reakcije koje nisu zabilježene u kliničkim studijama, ali su zapažene kod životinja pri nivoima izloženosti sličnim kliničkim nivoima izloženosti i sa mogućim značajem za kliničku upotrebu, bile su sljedeće:

Ispitivanje oralne karcinogenosti sa racemskom smjesom pokazalo je gastričnu hiperplaziju ECL-ćelija i karcinoide. Ova gastrična djelovanja su rezultat održane, izražene hipergastrinemije usljed smanjenog stvaranja želučane kiseline, i bilježe se poslije dugotrajne terapije inhibitorima sekrecije želučane kiseline kod pacova.
U toku pretkliničkih ispitivanja intravenskog farmaceutskog oblika esomeprazola, nije bilo dokaza o iritaciji krvnih sudova, ali je primjećena blaga inflamatorna reakcija na mjestu primjene nakon subkutane (paravenske) injekcije (vidjeti dio 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Dinatrijum-EDTA
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lijek se smije miješati sa drugim lijekovima, osim sa onima koji su navedeni u dijelu 6.6.

6.3. Rok upotrebe

Neotvoreno pakovanje: 2 godine
Nakon rekonstitucije sa 5 ml ili 100 ml 0,9% rastvorom NaCl, rastvor je hemijski i fizički stabilan 12h na 25°C.
Nakon što se bočica ukloni iz pakovanja, hemijska i fizička stabilnost je 24h na 25 °C.

Sa mikrobiološkog aspekta, rekonstituisan rastvor treba upotrijebiti odmah.

6.4. Posebne mjere upozorenja pri čuvanju

Čuvati na temperaturi ispod 25°C u originalnom pakovanju. Zaštititi od svjetlosti.
Čuvati izvan dohvata i pogleda djece.

Bočice se mogu čuvati izložene uobičajenom svjetlu u zatvorenom prostoru van kutije do 24h.

6.5. Priroda i sadržaj kontaktne ambalaže

Veličina pakovanja: 1 bočica u kartonskoj kutiji
Bočica: Bezbojna staklena bočica tipa I zatvorena čepom of bromobutila bez lateksa i aluminijumskim, plastičnim *filp-off* zatvaračem.

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.

6.6. Posebne mjere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primjene lijeka (i druga uputstva za rukovanje lijekom)

Prije primjene, rekonstituisani rastvor treba vizuelno pregledati kako bi se utvrdile čestice i promjena boje. Jedino bistri, bezbojni rastvor treba biti upotrijebljen.
Za jednokratnu upotrebu.
Ukoliko nije potrebna sva količina rekonstituisanog sadržaja, svu neiskorištenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

Injekcija 40 mg
Rastvor za injekciju (8 mg/ml) se priprema dodavanjem 5ml 0,9% natrijum hlorida za intravensku primjenu bočici esomeprazola od 40mg.
Rekonstituisani rastvor za injekciju je providan, bezbojan ili neznatno žuto obojen.

Infuzija 40 mg
Rastvor za infuziju se priprema rastvaranjem sadržaja jedne bočice esomeprazola 40 mg u do 100 ml 0,9% natrijum hlorida za intravensku primjenu.

Infuzija 80 mg
Rastvor za infuziju se priprema rastvaranjem sadržaja dvije bočice esomeprazola 40mg u do 100 ml 0,9% natrijum hlorida za intravensku primjenu

7. PROIZVOĐAČ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş. (administrastivno sjedište)
Saray Mah. Dr. Adnan Büyükdeniz Cad. No: 14
Ümraniye 34768 İstanbul Türkiye

Proizvođač gotovog lijeka
NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A. Ş.
Sancaklar Mah. Eski Akçakoca Cad.
No: 299 81100 DÜZCE / Turska

Nositelj dozvole za stavljanje gotovog lijeka u promet
Nobel Lijek d.o.o. Sarajevo
Hasiba Brankovića 9, 71 000 Sarajevo, BiH

8. BROJ I DATUM RJEŠENJA O DOZVOLI ZA STAVLJANJE GOTOVOG LIJEKA U PROMET:

04-07.3-1-6111/20 od 02.11.2021.

DATUM REVIZIJE TEKSTA:

Odobreno
ALMBIH
2.11.2021.