SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

EsoNor
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 natrijuma (23 mg) tj. suštinski je bez natrijuma.

Za listu pomoćnih supstanci, vidjeti odjeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.
Porozni kolač ili prašak, bijele do skoro bijele boje.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Lijek EsoNor, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, je indikovan za:

Odrasli

- 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
- prevencija ponovnog krvarenja kod pacijenata sa akutnim krvarenjem želudačnog ili duodenalnog ulkusa nakon terapijske endoskopije.

Djeca i adolescenti uzrasta 1 – 18 godina

- Gastričnu antisekretornu terapiju kada oralna primjena nije moguća, kao za :

gastro-ezofagealnu refluksnu bolesti (GERB) kod pacijenata sa erozivnim refluksnim ezofagitisom i/ili teškim simptomima refluksa.

4.2 Doziranje i način primjene

<u>Doziranje</u>

<u>Odrasli</u>

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

Gastrična antisekretorna terapija, kada oralna primjena nije moguća
Pacijente koji ne mogu da primaju oralnu terapiju treba 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 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/h tokom 3 dana (72 h).
Nakon parenteralne terapije treba primijeniti oralnu terapiju za supresiju želudačne kiseline.

Način primjene
Za pripremu rekonstituisanog rastvora, vidjeti odjeljak 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), (vidjeti odjeljak 6.3 u vezi sa rokom upotrebe rekonstituisanog rastvora).

Posebne populacije

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 liječiti oprezno (vidjeti odjeljak 5.2).

Oštećenje funkcija jetre
GERB: Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blago do umjereno oštećenjem funkcijom jetre. Za pacijente sa teškim oštećenjem funkcije jetre, ne smije se prekoračiti dnevna doza od 20 mg lijeka EsoNor (vidjeti odjeljak 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 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 (vidjeti poglavlje 5.2).

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

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 primjena nije moguća

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 u nastavku teksta).

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

Preporučene intravenske doze esomeprazola

Starosna grupa	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 20mg jednom dnevno	10 mg jednom dnevno
12-18 godina	40 mg jednom dnevno	20 mg jednom dnevno

Način primjene
Za pripremu rekonstituisanog rastvora, vidjeti odjeljak 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

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odjeljku 6.1.

Esomeprazol ne treba koristiti istovremeno sa nelfinavirom (vidjeti odjeljak 4.5).

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri upotrebi

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 lijekom EsoNor može da ublaži simptome i odloži dijagnozu.

Dugotrajno liječenje
Pacijenti na dugotrajnom liječenju (posebno oni koji se liječe duže od godinu dana) moraju biti pod redovnim nadzorom.

Liječenje prema potrebi
Pacijente koji lijek uzimaju prema potrebi treba uputiti da se obrate ljekaru ako simptomi koje imaju promijene karakter.

Eradikacija Helicobacter pylori
Kad se esomeprazol propisuje za eradikaciju Helicobacter pylori, moraju se razmotriti moguće interakcije svih komponenti tzv. trojne terapije. Klaritromicin je snažan inhibitor CYP3A4, pa se kontraindikacije i interakcije klaritromicina moraju razmotriti kad se trojna terapija propisuje pacijentima koji istovremeno uzimaju druge lijekove koji se metabolišu preko CYP3A4, kao što je npr, cisaprid.

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

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

Hipomagnezemija
Prijavljeni su slučajevi teške hipomagnezijemije kod pacijenata liječenih inhibitorima protonske pumpe, kao što je esomeprazol, u trajanju od najmanje tri mjeseca, 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 previdjeti. Kod većine pacijenata došlo je do poboljšanja hipomagnezijemije poslije primjene suplemenata magnezijuma i prekida terapije inhibitorima.
Kod pacijenata za koje se očekuje da će biti na produženoj terapiji inhibitorima protonske pumpe, ili koji uzimaju inhibitore protonske pumpe sa digoksinom ili lijekovima koji izazivaju hipomagnezijemiju (npr. diuretici), ljekari bi trebalo da razmotre određivanje koncentracije magnezijuma prije terapije inhibitorima protonske pumpe, kao i periodično u toku terapije.

Rizik od fraktura
Inhibitori protonske pumpe, posebno ako se koriste u visokim dozama i tokom dužeg perioda (> 1 godine), mogu u manjoj mjeri 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 protonske pumpe mogu povećati ukupni rizik od fraktura za 10-40%. Djelimično, ovo povećanje rizika može biti posledica drugih faktora rizika. Pacijente sa rizikom od osteoporoze treba liječiti u skladu sa važećim smjernicama uz adekvatnu suplementaciju vitaminom D i kalcijumom.

Subakutni kožni lupus erythematosus (SCLE)
Inhibitori protonske pumpe povezani su sa vrlo rijetkim slučajevima SCLE-a. Ako nastupe lezije, naročito područjima kože izloženim suncu, i ako su one praćene artralgijom, pacijent treba odmah da potraži medicinsku pomoć, a zdravstveni radnik treba da razmotri prekid primjene lijeka Solezol. Ako se nakon liječenja inhibitorima protonske pumpe javi SCLE, rizik od pojave SCLE-a veći je i tokom liječenja drugim inhibitorima protonske pumpe.

Istovremena primjena sa drugim lijekovima
Istovremena primjena esomeprazola sa atazanavirom se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.5). Ukoliko se procijeni da je primjena kombinacije atazanavira sa inhibitorom protonske pumpe neophodna,

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

preporučuje se strog medicinski nadzor uz povećanje doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira, a doza esomeprazola od 20 mg se ne smije prekoračiti.

Esomeprazol je inhibitor izoenzima CYP2C19. Kada se započinje ili završava terapija esomeprazolom, treba uzeti u obzir potencijal za interakcije sa lijekovima koji se metabolišu putem CYP2C19. Primijećeno je da postoji interakcija između klopidogrela i esomeprazola (vidjeti odjeljak 4.5). Klinički značaj ove interakcije nije izvjestan. Za svaki slučaj, ne treba savjetovati istovremenu primjenu esomeprazola i klopidogrela.

Kada se esomeprazol propisuje za liječenje prema potrebi, treba uzeti u obzir posljedice interakcija sa drugim lijekovima, zbog koncentracija esomeprazola u plzmi koje variraju (vidjeti odjeljak 4.5).

Teške kožne reakcije (SCARs)

Ozbiljne kožne reakcije, neke od njih i sa smrtnim ishodom, uključujući eritema multiforme (EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i lijekom uzrokovan osip s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), povezane s primjenom esomeprazola, prijavljene su vrlo rijetko.

Pacijente treba upozoriti na znakove i simptome ozbiljne kožne reakcije (EM/SJS/TEN/DRESS) te ih uputiti da na pojavu indikativnih znakova ili simptoma odmah potraže pomoć ljekara.

Kod pojave znakova i simptoma teške kožne reakcije primjenu esomeprazola treba hitno prekinuti i započeti s dodatnim medicinskim praćenjem, prema potrebi.

Esomeprazol se ne smije ponovno primijeniti u bolesnika u kojih je zabilježen EM/SJS/TEN/DRESS.

Uticaj na vrijednosti laboratorijskih analiza
Povećane vrijednosti 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 izbjegao, terapiju esomeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana prije CgA analize (vidjeti odjeljak 5.1). Ukoliko se vrijednosti CgA i gastrina ne vrate na referentni opseg vrijednosti nakon primijenjenih početnih mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida terapije.

Natrijum
Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmoL (23 mg), odnosno suštinski je bez natrijuma.

4.5 Interakcije sa drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Uticaj esomeprazola na farmakokinetiku drugih lijekova

Inhibitori proteaze
Zabilježene su interakcije omeprazola sa nekim inhibitorima proteaze. Klinički značaj i mehanizam ovih interakcija nisu uvijek poznati. Povećana pH vrijednost u želucu za vrijeme terapije omeprazolom može da utiče na resorpciju inhibitora proteaze. Drugi mogući mehanizam interakcije je preko inhibicije CYP 2C19.

Kada su atazanavir i nelfinavir primjenjivani istovremeno sa omeprazolom, primijećeno je smanjenje njihovih koncentracija u serumu i zbog toga se ne preporučuje istovremena primjena ovih lijekova. Istovremena primjena omeprazola (40 mg jednom dnevno) sa atazanavirom 300 mg/ritonavirom 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 primjena omeprazola (20 mg dnevno) sa lijekovima 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 primjena omeprazola (40 mg dnevno) je dovela do smanjenja srednjih vrijednosti PIK, C_{max} i C_{min} nelfinavira za 36-39%, dok su srednje vrijednosti PIK, C_{max} i C_{min} aktivnog metabolita M8 smanjene za 75- 92%. Zbog sličnih farmakodinamskih efekata i farmakokinetskih osobina omeprazola i esomeprazola, istovremena primjena esomeprazola i atazanavira se ne preporučuje (vidjeti odjeljak 4.4), a istovremena primjena esomeprazola i nelfinavira je kontraindikovana (vidjeti odjeljak 4.3).

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

Kada je sakvinavir (zajedno sa ritonavirom) primjenjivan istovremeno sa omeprazolom (40 mg jednom dnevno) zabilježeno je povećanje koncentracije sakvinavira u plazmi (80-100%). Terapija omeprazolom 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost darunaviru (primijenjen zajedno sa ritonavirom) i amprenaviru (primijenjen zajedno sa ritonavirom). Terapija omeprazolom 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost amprenaviru (sa ili bez istovremene primjene ritonavira). Terapija omeprazolom 40 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost lopinaviru (primijenjen zajedno sa ritonavirom).

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

Takrolimus
Pri istovremenj primjeni 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.

Lijekovi čija resorpcija zavisi od pH
Supresija lučenja želudačne kiseline tokom terapije esomeprazolom i drugim inhibitorima protonske pumpe može da poveća ili smanji resorpciju lijekova čiji resorpcija zavisi od pH vrijednosti u želucu. Kao i u slučaju drugih lijekova 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 rijetko prijavljivana. Ipak, treba biti obazriv prilikom primjene visokih doza esomeprazola kod starijih pacijenata. U tom slučaju treba pratiti koncentracije digoksina u krvi.

Lijekovi koji se metabolišu pomoću CYP2C19
Esomeprazol inhibira CYP2C19, glavni enzim koji metabolише esomeprazol. Prema tome, kada se esomeprazol kombinuje sa lijekovima koji se metabolišu pomoću 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 u vezi interakcija lijekova sa visokim dozama lijeka EsoNor (80 mg + 8 mg/h). Efekat 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 mogućnosti javljanja neželjenih reakcija na lijek.

Diazepam
Istovremeno oralno davanje 30 mg esomeprazola dovodilo je do 45% smanjenja klirensa CYP2C19 supstrat diazepama.

Fenitoin
Istovremena oralna primjena 40 mg esomeprazola i fenitoina dovodilo je do 13% povećanja minimalnie 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 vrijednosti vorikonazola (supstrata CYP2C19): C_{max} za 15%, a PIK· za 41%.

Cilostazol
Omeprazol i esomeprazol djeluju kao inhibitori CYP2C19. Omeprazol, primijenjen u dozi od 40 mg zdravim dobrovoljcima u cross-over studiji, povećao je vrijednosti 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 primjena 40 mg esomeprazola i cisaprida dovodilo 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 zabilježen poslije primjene samog cisaprida nije dodatno produžavan kada je cisaprid dat u kombinaciji sa esomeprazolom.

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

Varfarin
Istovremeno oralna primjena 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 lijeka u promet otkrilo je nekoliko izolovanih slučajeva sa povećanim vrijednostima INR-a do klinički značajnog nivoa kada su se ovi lijekovi 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 prosječno 40% i posljedično smanjenjem maksimalne inhibicije (ADP-om indukovane) agregacije trombocita za prosječno 14%.

Kada se klopidogrel primjenjivao zajedno sa fiksnom kombinacijom 20 mg esomeprazola i 81 mg acetilsalicilatne kiseline (ASA) u poređenju sa primjenom samo klopidogrela u studiji na zdravim dobrovoljcima, zabilježeno 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 lijek (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 mjera opreza, treba izbjegavati istovremenu primjenu klopidogrela.

Ispitivani lijekovi čije interakcije nemaju klinički značaj
Amoksicilin ili kinidin
Pokazano je da esomeprazol nema klinički relevantnih dejstava na farmakokinetiku amoksicilina ili kinidina.

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

Dejstva drugih lijekova na farmakokinetiku esomeprazola
Lijekovi koji inhibiraju CYP2C19 i/ili CYP3A4
Esomeprazol se metaboliše pomoću CYP2C19 i CYP3A4. Istovremena oralna primjena esomeprazola i jednog inhibitora CYP3A4, klaritromicina (500 mg 2 puta dnevno), dovodilo je do udvostručavanja izloženosti (PIK) esomeprazolu. Istovremena primjena 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· 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.

Lijekovi koji indukuju CYP2C19 i/ili CYP3A4
Lijekovi 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 mješavina, 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 mješavinama ne ukazuju ni na neposredna, niti na posredna

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

štetna dejstva na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Kada se lijek EsoNor koristi kod trudnica, treba biti oprezan.
Umjereni 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 (vidjeti odjeljak 5.3).

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

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

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada na mašinama

Esomeprazol ima zanemarljiv uticaj na sposobnost za upravljanje vozilima i rukovanje mašinama. Zabilježene su neželjene reakcije kao što su vrtoglavica (povremeno) i zamagljen vid (povremeno)(vidjeti odjeljak 4.8). Ukoliko se one jave pacijent ne treba da upravlja vozilima niti da rukuje mašinama.

4.8 Neželjeni efekti

Sažetak bezbjednosnog profila
Glavobolja, abdominalni bol, dijareja i mučnina su među najčešće prijavljenim neželjenim reakcijama tokom kliničkih studija (i takođe tokom postmarketinškog praćenja). Dodatno, bezbjednosni profil je sličan za različite formulacije ovog lijeka, indikaciona područja, uzrasne grupe i populacije pacijenata. Nisu ustanovljene neželjene reakcije u zavisnosti od primijenjene doze.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija
Sledeće neželjene reakcije na lijek 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 česte ≥1/10, česte ≥1/100 do <1/10), povremene (≥1/1000 do <1/100), rijetke (≥1/10000 do <1/1000), veoma rijetke (<1/10000) i nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Rijetke	Leukopenija, trombocitopenija
	Veoma rijetke	Agranulocitoza, pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Rijetke	Reakcije preosjetljivosti, npr. povišena telesna temperatura, angioedem i anafilaktička reakcija/šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremene	Periferni edem
	Rijetke	Hiponatremija
	Nepoznate učestalosti	Hipomagnezijemija (vidjeti odjeljak 4.4); izražena hipomagnezijemija može korelirati sa hipokalcemijom. Hipomagnezijemija se može dovesti u vezu sa hipokalemijom.
Psihijatrijski poremećaji	Povremene	Nesanica
	Rijetke	Agitiranost, konfuznost, depresija
	Veoma rijetke	Agresivnost, halucinacije
	Česte	Glavobolja

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

Poremećaji nervnog sistema	Povremene	Vrtoglavica, parestezija, pospanost
	Rijetke	Poremećaj čula ukusa
Poremećaji oka	Povremene	Zamagljeni vid
Poremećaji uha i labirinta	Povremene	Vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Rijetke	Bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Česte	Abdominalni bol, konstipacija, dijareja, flatulencija, mučnina/povraćanje, polipi fundusnih žlijezda (benigni)
	Povremene	Suva usta
	Rijetke	Stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
	Nepoznate učestalosti	Mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	Povremene	Povećane vrijednosti enzima jetre
	Rijetke	Hepatitis sa žuticom ili bez žutice
	Veoma rijetke	Teška insuficijencija jetre, encefalopacija kod pacijenata koji su već imali oboljenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Česte	Reakcije na mjestu primjene*
	Povremene	Dermatitis, pruritus, ospa, urtikarija
	Rijetke	Alopecija, osjetljivost na svjetlost
	Veoma rijetke	Erythema multiforme, Stivens-Džonsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
	Nepoznate učestalosti	Subakutni kožni lupus eritematosis (vidjeti odjeljak 4.4)
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Prelom kuka, zgloba ruke ili kičme (vidjeti odjeljak 4.4)
	Rijetke	Artralgija, mijalgija
	Veoma rijetke	Mišićna slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma rijetke	Intersticijalni nefritis; prijavljeno je da je kod nekih pacijenata praćen bubrežnom insuficijencijom.
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Veoma rijetke	Ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Rijetke	Slabost, pojačano znojenje

* reakcije na mjestu primjene su uglavnom bile primijećene u studiji sa primjenom visokih doza, tokom 3 dana (72 h). Vidjeti odjeljak 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 odjeljak 5.2). Procjena bezbjednosti je rađena na uzorku od 57 pacijenata (od toga 8 djece je bilo uzrasta od 1 do 5 godina). Rezultati su bili konzistentni sa poznatim bezbjednosnim profilom esomeprazola i nisu identifikovani novi bezbjednosni signali.

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte lijekova

Prijavljivanje sumnje na neželjene efekte 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 neželjene efekte

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

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 našoj Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu, ili
- putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjene efekte lijekova, 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 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 primijeniti opšte suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: Lijekovi 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 koncentruje se i konvertuje u aktivni oblik u visoko kiseloj sredini sekretornih kanalikula parijetalnih ćelija gdje inhibira enzim H^+K^+ -ATPazu – kiselinske pumpe i inhibira i bazalno i stimulisano lučenje kiseline.

Farmakodinamski efekti
Poslije 5 dana oralnog davanja 20 mg i 40 mg esomeprazola, intragastrični pH održavan je na vrijednosti preko 4 tokom prosječno 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 poslije oralne 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/h za 23.5 sati, pH vrijednost u želucu iznad 4 je održana tokom 21 sata, a pH vrijednost iznad 6 je održana tokom 11 do 13 sati, ukupno preko 24 sata, kod zdravih dobrovoljaca.

Kada se daje esomeprazol 40 mg do izlječenja refluksnog ezofagitisa dolazi kod 78% pacijenata poslije 4 nedjelje i kod 93% poslije 8 nedjelja oralne terapije.

U randomizovanoj, dvostruko slijepoj, 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 uslijedila infuzija od 8 mg/h 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 želudačne kiseline. Pojavljivanje ponovnog krvarenja u toku 3

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

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 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 prije 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, zabilježen je kod djece i kod odraslih koji su na dugotrajnoj terapiji esomeprazolom. Smatra se da ovi nalazi nemaju klinički značaj.

Tokom dugoročne 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 su ireverzibilne.

Smanjena kiselost želuca iz bilo kog 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 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 mjeseci) ispitivane su efikasnost i bezbjednost lijeka kod pacijenata sa znakovima i simptomima GERB. Esomeprazol 1 mg/kg je primijenjivan oralno tokom 2 nedjelje (otvorena faza studije), a 80 pacijenata je bilo uključeno još 4 nedjelje (duplo-slijepa faza prekida terapije). Nije bilo značajne razlike između esomeprazola i placeba u primarnom cilju studije, a to je bilo vrijeme do prekida terapije zbog pogoršanja simptoma.

U placebo-kontrolisanoj studiji (52 pacijenta uzrasta < 1 mjesec) ispitivane su efikasnost i bezbjednost lijeka kod pacijenata sa znakovima i simptomima GERB. Esomeprazol 0.5 mg/kg jednom dnevno je primijenjivan oralno tokom najmanje 10 dana. Nije bilo značajne razlike između esomeprazola i placeba u primarnom cilju studije, a to je bila promjena u učestalosti pojave simptoma GERB.

Rezultati pedijatrijskih studija dalje pokazuju da je primjena 0.5 mg/kg esomeprazola kod djece mlađe od 1 mjeseca i 1 mg/kg kod djece uzrasta od 1 do 11 mjeseci smanjila prosječno vrijeme tokom koga je intraezofagealni pH < 4.
Bezbjednosni 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% djece je razvilo hiperplaziju ECL ćelija manjeg stepena, nepoznatog kliničkog značaja i bez razvoja atrofičnog gastritisa ili karcinoidnih tumora.

5.2 Farmakokinetičke karakteristike

Distribucija
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 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 lijek ekstenzivno metabolišu.

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

Ukupni klirens iz plazme je oko 17 L/h poslije pojedinačne doze i oko 9 L/h poslije ponavljanih doza. Poluvrijeme eliminacije iz plazme iznosi oko 1,3h poslije ponavljanog 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 dio 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 dozno zavisno i dovodi do nelinearnog odnosa doze i PIK poslije ponavljanog davanja. Ova zavisnost od vremena i visine doze posledica je smanjenja metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa koja je vjerovatno izazvana inhibicijom enzima CYP2C19 pomoću esomeprazola i/ili njegovog sulfonskog metabolita.

Nakon ponavljanog davanju 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 poslije odgovarajuće oralne doze su približno 4.6 mikromol/L. Manje povećanje (od oko 30%) može da se vidi pri intravenskoj primjeni u poređenju sa oralno u ukupnoj izlaženosti pacijenata.
Postoji dozno-linearno povećanje ukupne izloženosti nakon intravenske primjene 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 ± 1,5 % populacije nema funkcionalni CYP2C19 enzim i oni se nazivanju slabi metabolizeri. Kod ovih ljudi, metabolizam esomeprazola je vjerovatno katalizovan pomoću CYP3A4. Poslije ponavljanih doza 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 zabilježene su i kada se radi o intravenskoj primjeni esomeprazola. Ovi nalazi nemaju nikakvih implikacija na doziranje esomeprazole.

Pol
Poslije pojedinačne oralne doze od 40 mg esomeprazola, srednje ukupno izlaganje je približno 30% veće kod žena nego kod muškaraca. Nisu zabilježene nikakve razlike između polova kada se doze ponavljaju jednom dnevno. Slične razlike su zabilježene 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 umjerenim oštećenjem funkcije jetre. Brzina metabolisanja je umanjena kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije jetre što dovodi do udvostručenog ukupnog izlaganja lijeku 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 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 ponavljanim dozama esomeprazol je primijenjivan 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 studiji i bilo je uključeno u evaluaciju farmakokinetike esomeprazola.

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

U tabeli ispod je opisana sistemska izloženost esomeprazolu nakon intravenske primjene 3-minutne injekcije jednom dnevno tokom 4 dana kod pedijatrijskih pacijenata i odraslih zdravih dobrovoljaca. Vrednosti prikazane u tabeli su geometrijske vrijednosti (opseg vrijednosti). $C_{ss,max}$ je mjerena 5 minuta nakon primjene lijeka u svim pedijatrijskim grupama, 7 minuta nakon primjene lijeka 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 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)	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 mjesec je bio definisan kao pacijent starosti ≥ 32 pune nedjelje i < 44 pune nedjelje, gdje je korigovana ukupna starost računata na osnovu sume gestacijske starosti i vremena nakon rođenja, u punim nedjeljama. Pacijent u starosnoj grupi od 1 do 11 mjeseci je imao korektivnu starost ≥ 44 pune nedjelje.
**Dva pacijenta su isključena, jedan je najvjerovatnije 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 primjene esomeprazola kao 10-minutne, 20minutne i 30-minutne infuzije biti smanjena prosječno za 37% do 49%, 54% do 66% i 61% do 72%, tim redom, u svim starosnim i doznim grupama u odnosu na primjenu lijeka kao 3-minutne injekcije.

5.3 Pretklinički podaci o bezbjedosti lijeka

Pretklinička ispitivanja bezbjednosti 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 smješom pokazalo je hiperplaziju gastričnih ECL-ćelija i karcinoide. Ova gastrična dejstva su rezultat održane, izražene hipergastrinemije uslijed smanjene produkcije želudačne kiseline i bilježe se poslije 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 primijećena blaga inflamatorna reakcija na mjestu primjene nakon supkutane injekcije (vidjeti odjeljak 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Spisak pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat;

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH).

6.2 Inkompatibilnosti

Ovaj lijek ne smije da se miješa sa drugim lijekovima, osim sa onima navedenim u odjeljku 6.6.

6.3 Rok trajanja

Rok upotrebe neotvorenog lijeka: 2 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije
Sa mikrobiološke tačke gledišta, pripremljeni rastvor treba upotrijebiti odmah.
Hemijska i fizička stabilnost rastvora, nakon rekonstitucije je potvrđena u toku 12 sati na temperaturi do 30°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati na temperaturi do 30°C u originalnom pakovanju (kartonska kutija), radi zaštite od svjetlosti. Bočice se mogu čuvati pri jakoj vještačkoj svjetlosti van kutije do 24h.

6.5 Vrsta i sadržaj unutrašnjeg pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica zapremine 10ml, tip I, zatvorena hlorobutil gumenim čepom sive boje preko kojeg se nalazi aluminijumski zatvarač sa plastičnim flip-off poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi jedna staklena bočica i uputstvo za lijek.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i ostala uputstva za rukovanje lijekom

Uputstvo za pripremanje rastvora
Prije upotrebe, reskonstituisani rastvor treba pažljivo pregledati da nema čestica ili prebojavanja. Samo bistar rastvor se smije koristiti. Koristi se samo za jednokratnu primjenu.
Ako se ne upotrijebi kompletan rekonstituisani rastvor, svu količinu neiskorišćenog lijeka 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 blijedo 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 blijedo žut.

Infuzija 80 mg
Rastvor za infuziju se priprema rastvaranjem sadržaja dvije 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 blijedo žut.

6.7. Režim izdavanja

Lijek se izdaje na recept i primjenjuje se samo u zdravstvenoj ustanovi prilikom pružanja zdravstvenih usluga od strane zdravstvenog radnika, a na osnovu informacija u rezimeu karakteristika lijeka kao sastavnog dijela dozvole za stavljanje lijeka u promet (ZU).

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

LABORATORIOS NORMON, S.A., Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Španija

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (mjesto puštanja lijeka u promet)

LABORATORIOS NORMON, S.A., Ronda de Valdecarrizo 6, 28760 Tres Cantos, Madrid, Španija

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA
FARMALOGIST ALLBIX d.o.o. Bijeljina Stefana Dečanskog 258 76 300 Bijeljina Bosna i Hercegovina

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

EsoNor, 40 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 bočica:
04-07.3-1-9251/24 od 05.11.2025. godine

Odobreno
ALMBIH
5.11.2025.