

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LIJEKA

1. NAZIV GOTOVOG LIJEKA

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

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

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

Pomoćne supstance sa poznatim učinkom

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrijuma po dozi, odnosno esencijalnog slobodnog natrijuma.

Za listu svih pomoćnih supstanci, vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekcije/infuziju.

Kolač, bijele do skoro bijele boje, u bezbojnoj staklenoj bočici, rastvara se prije upotrebe.

Rekonstituisani rastvor za infuziju je žute boje, potvrđeno u skladu sa Y5.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lijek Solezol, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, je indikovano kod odraslih:

- za gastričnu antisekretornu terapiju kada primjena lijeka oralnim putem nije moguća, kao kod:
 - gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) kod pacijenata sa ezofagitisom i/ili teškim simptomima refluksa
 - liječenja gastričnih ulkusa povezanih sa upotrebom NSAIL
 - sprječavanja pojave gastričnih i duodenalnih ulkusa povezanih sa terapijom NSAIL, kod pacijenata izloženih riziku
- za prevenciju ponovnog krvarenja nakon terapijske endoskopije primenjene radi zaustavljanja akutnog krvarenja želudačnog ili duodenalnog ulkusa.

Lijek Solezol, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, je indikovano kod djece i adolescenata uzrasta 1-18 godina:

- za gastričnu antisekretornu terapiju kada primena lijeka oralnim putem nije moguća, kao kod :
 - gastroezofagealne refluksne bolesti (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

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 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, primjeniti dozu od 80 mg, kao bolus infuziju tokom 30 minuta, nakon toga kontinuirano primjeniti intravensku infuziju 8 mg/satu tokom 3 dana (72 sata).

Nakon parenteralne terapije treba primjeniti 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. Neiskorištenu količinu rastvora treba odbaciti.

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 odbaciti.

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 odjeljak 6.3 u vezi roka upotrebe rekonstituisanog rastvora).

Specijalna populacija pacijenata

Oštećena funkcija bubrega

Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa oštećenom funkcijom bubrega. Zbog ograničenog iskustva sa pacijentima koji boluju od teške bubrežne insuficijencije, njih treba liječiti sa oprezom (vidjeti odjeljak 5.2).

Oštećena funkcija jetre

GERB: Prilagođavanje doze nije potrebno kod pacijenata sa blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre.

Za pacijente sa teško oštećenom funkcijom jetre, ne smije se prekoračiti dnevna doza od 20 mg lijeka Solezol (vidjeti odjeljak 5.2).

Krvarenje ulkusa: Prilagođavanje doza nije potrebno kod pacijenata sa blago do umjereno oštećenom funkcijom jetre. Za pacijente sa teško oštećenom funkcijom jetre, nakon inicijalne bolus doze od 80

mg lijeka Solezol za i.v. primjenu, kontinuirana intravenska infuzija u dozi od 4 mg/sat za 71,5 sati može biti dovoljna (vidjeti odjeljak 5.2).

Pacijenti starijeg životnog doba

Nije potrebno prilagođavanje doze kod starijih pacijenata.

Pedijatrijska populacija

Doziranje

Djeca i adolescenti uzrasta od 1- 18 godina

Gastrointestinalna antisekretorna terapija, kada oralna primjena nije moguća

Pacijenti koji ne mogu da uzimaju oralnu terapiju mogu da dobijaju parenteralnu terapiju jednom dnevno, u sklopu terapije GERB (vidjeti doze u tabeli ispod).

Trebalo bi da intravenska terapija traje što kraće i da se zamjeni oralnom terapijom što prije moguće.

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 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 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. Neiskorištenu količinu rastvora treba odbaciti.

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. Neiskorištenu količinu rastvora treba odbaciti.

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 odbaciti.

Doza od 10 mg

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

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na aktivnu supstancu, supstituisane benzimidazole ili bilo koju pomoćnu supstancu koja ulazi u sastav lijeka (vidjeti odjeljak 6.1).
Esomeprazol ne treba koristiti istovremeno sa nelfinavirom (vidjeti odjeljak 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, treba isključiti malignitet jer terapija lijekom Solezol 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 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 hipomagnezemije 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 hipomagnezemije 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 hipomagnezemije 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 hipomagnezemiju (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 fraktura kuka, ručnog zgloba i kičme, posebno kod starijih pacijenata 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 posljedica 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, engl. *subacute cutaneous lupus erythematosus*)

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 procjeni da je primjena kombinacije atazanavira sa inhibitorom protonske pumpe neophodna, preporučuje se strog medicinski nadzor uz povećanje doze atazanavira na 400 mg sa 100 mg ritonavira, a doza esomeprazola od 20 mg se ne 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. Primjećeno je da postoji interakcija između klopidogrela i esomeprazola (vidjeti odjeljak 4.5). Klinički značaj ove interakcije nije izvjestan. Kao mjera opreza, ne treba savjetovati istovremenu primjenu esomeprazola i klopidogrela.

Ozbiljne kožne neželjene reakcije (SCARs)

Ozbiljne neželjene reakcije na koži (SCAR) kao što su multiformni eritem (EM), Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN) i reakcija na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS), koje mogu biti opasne po život, bile su vrlo rijetko prijavljene u vezi s liječenjem esomeprazolom.

Pacijente treba obavijestiti o znakovima i simptomima teške kožne reakcije EM/SJS/TEN/DRESS i treba odmah da potraže liječničku pomoć kada primijete bilo kakve indikativne znakove ili simptome.

Primjenu esomeprazola treba prekinuti odmah nakon pojave znakova i simptoma teških kožnih reakcija i po potrebi pružiti dodatnu medicinsku skrb/pažljivo praćenje.

Ne treba ponavljati primjenu kod pacijenata s EM/SJS/TEN/DRESS

Uticaj na vrijednosti laboratorijskih analiza

Povećana koncentracija humanog hromogranina A (CgA), može da utiče na rezultate analiza na neuroendokrine tumore. Da bi se ovaj uticaj izbjegao, terapiju esomeprazolom treba prekinuti najmanje 5 dana pre CgA analize (vidjeti odjeljak 5.1). Ako se vrijednosti CgA i gastrina ne vrate unutar referentnih vrijednosti nakon početnog mjerenja, mjerenje treba ponoviti 14 dana nakon prekida liječenja inhibitorom protonске pumpe.

4.5. Interakcije sa drugim lijekovima i druge vrste 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, primjećeno je smanjenje njihovih koncentracija u serumu i stoga se ne preporučuje istovremena primjena ovih lijekova. Istovremena primjena 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 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 površine ispod krive PIK, maksimalne koncentracije C_{max} i minimalne koncentracije C_{min} za 36-39% nelfinavira, dok su srednje vrijednosti površine ispod krive PIK, maksimalne koncentracije C_{max} i minimalne koncentracije C_{min} aktivnog metabolita M8 smanjene za 75- 92%. Zbog sličnih farmakodinamskih efekata i farmakokinetičkih 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).

Kada je sakvinavir (zajedno sa ritonavinom) 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 (primjenjen zajedno sa ritonavinom) i amprenaviru (primjenjen zajedno sa ritonavinom). Terapija esomeprazolom 20 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost amprenaviru (sa ili bez istovremene primjene ritonavira).

Terapija esomeprazolom 40 mg dnevno nije imala uticaja na izloženost lopinaviru (primenjen zajedno sa ritonavirovom).

Metotreksat

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

Takrolimus

Prijavljeno je da istovremena primjena esomeprazola povećava serumske vrijednosti takrolimusa. 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 čija 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 (20mg 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, potreban je oprez 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 metaboliše 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 Solezol (80mg + 8mg/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

Istovremena oralna primjena 30 mg esomeprazola dovodilo je do 45% smanjenja klirensa CYP2C19 supstrata diazepama.

Fenitoin

Istovremena oralna primjena 40 mg esomeprazola i fenitoina dovodi 13%-nog povećanja minimalnih vrijednosti fenitoina u plazmi epileptičnih pacijenata. Preporučuje se praćenje koncentracija fenitoina u plazmi kada se uvodi ili obustavlja terapija esomeprazolom.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg jednom dnevno) povećava maksimalnu koncentraciju u plazmi C_{max} i površinu ispod krive za vrijeme interval doziranja u stanju ravnoteže PIK_{τ} vorikonazola (supstrata CYP2C19) za 15%, odnosno za 41%.

Cilostazol

Omeprazol i esomeprazol djeluju kao inhibitori CYP2C19. Omeprazol, primjenjen u dozi od 40 mg zdravim dobrovoljcima u studiji sa unakrsnim dizajnom, povećao je 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 rezultirala je 32% nim povećanja površine ispod krive plazmatske koncentracije u funkciji vremena (PIK) i do 31% nog produženja poluvremena eliminacije ($t_{1/2}$), ali ne i do značajnog povećanja vršnih koncentracija

cisaprida u plazmi. Blago produženje QTc intervala zabilježen poslije primjene samog cisaprida i nije se dodatno produžavao kada je cisaprid primjenjuje u kombinaciji sa esomeprazolom.

Varfarin

Istovremena oralna primjena 40 mg esomeprazola kod pacijenata na terapiji varfarinom u kliničkim ispitivanjima pokazala je da su vremena koagulacije ostajala u prihvatljivim rasponima. Međutim, izlaganje oralnom esomeprazolu po puštanju lijeka u promet otkrilo je nekoliko izolovanih slučajeva povećanih vrijednosti INR od kliničkog značaja, 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 ispitivanju sa zdravim dobrovoljcima, zabilježeno je smanjenje aktivnom metabolite klopidogrela za prosječno 40% u poređenju sa primjenom samo klopidogrela. Međutim, maksimalne vrijednosti 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 opservacionim kliničkim studijama. Kao mjera opreza, treba izbjegavati istovremenu primjenu klopidogrela.

Ispitivani lijekovi čije interakcije nemaju klinički značaj

Amoksisicilin ili kinidin

Pokazano je da esomeprazol nema klinički relevantnih dejstava na farmakokinetiku amoksisicilina 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), dovelo 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_T omeprazola za 280%. Podešavanje doze esomeprazola nije uvijek neophodno ni u jednoj od ovih situacija. Međutim, 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 kantaron) mogu da dovedu do smanjenja koncentracija esomeprazola u serumu, tako što stabilizuju metabolizam esomeprazola.

Pedijatrijska populacija

Studije interakcija su rađene samo sa odraslima.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema dovoljno kliničkih podataka o izlaganju esomeprazolu u trudnoći. Podaci dobijeni iz epidemioloških studija na velikom broju izloženih trudnica ukazuju da racemska mješavina, omeprazola ne utiče na malformativno niti fetotoksično dejstvo. Ispitivanja na životinjama sa esomeprazolom 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 štetna dejstva na trudnoću, porođaj ili postnatalni razvoj. Potreban je oprez prilikom propisivanja lijeka Solezol trudnicama.

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 mlijeku majki dojilja, nedovoljno je informacija o uticaju esomeprazola na novorođenčad/odojčad. Prema tome, lijek Solezol ne treba koristiti u periodu dojenja.

Fertilitet

Studije na životinjama sa racemskom mješavinom omeprazola, koja je primjenjena oralno, nisu pokazale uticaj na fertilitet.

4.7. Uticaj lijeka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

esomeprazol ima minimalan 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 vozilom niti da rukuje mašinama.

4.8. Neželjena dejstva

Rezime 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, starosne grupe i populacije pacijenata.

Tabelarni prikaz neželjenih reakcija

Sljedeće 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 $\geq 1/10$, česte $\geq 1/100$ do $< 1/10$; povremene $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; rijetke $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; veoma rijetke $< 1/10000$, nepoznate učestalosti (ne može se procijeniti na osnovu dostupnih podataka).

Sistem organa	Učestalost	Neželjeno dejstvo
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Rijetko	Leukopenija, trombocitopenija
	Veoma rijetko	Agranulocitoza, pancitopenija
Poremećaji imunskog sistema	Rijetko	Reakcije preosjetljivosti, groznica, angioedem i anafilaktička reakcija/šok
Poremećaji metabolizma i ishrane	Povremeno	Periferni edem
	Rijetko	Hiponatremija

	Nepoznato	Hipomagnezemija (vidjeti odjeljak 4.4); izražena hipomagnezemija može korelirati sa hipokalcemijom. Hipomagnezemija se može dovesti u vezu sa hipokalemijom.
Psihijatrijski poremećaji	Povremeno	Nesanica
	Rijetko	Agitacija, stanje konfuzije, depresija
	Veoma rijetko	Agresivnost, halucinacije
Poremećaji nervnog sistema	Često	Glavobolja
	Povremeno	Vrtoglavica, parestezija, pospanost
	Rijetko	Poremećaj čula ukusa
Poremećaji oka	Povremeno	Zamućen vid
Poremećaji uha i centra za ravnotežu	Povremeno	Vertigo
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	Rijetko	Bronhospazam
Gastrointestinalni poremećaji	Često	Abdominalni bol, konstipacija, dijareja, flatulencija, mučnina/povraćanje, polipi žlezde fundusa (benigni)
	Povremeno	Suha usta
	Rijetko	Stomatitis, gastrointestinalna kandidijaza
	Nepoznato	Mikroskopski kolitis
Hepatobilijarni poremećaji	Povremeno	Povišene vrijednosti enzima jetre
	Rijetko	Hepatitis sa žuticom ili bez nje
	Veoma rijetko	Teška insuficijencija jetre, encefalopacija kod pacijenata koji su već imali oboljenje jetre
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Često	Reakcije na mjestu primjene*
	Povremeno	Dermatitis, pruritus, osip, urtikarija
	Rijetko	Alopecija, osjetljivost na svjetlost
	Veoma rijetko	<i>Erythema multiforme</i> , <i>Stevens-Johnson-ov</i> sindrom, toksična epidermalna nekroliza (TEN)
	Nepoznato	Subakutni kožni <i>lupus erythematosus</i> (vidjeti odjeljak 4.4.)
Poremećaji mišićnokoštanog sistema i vezivnog tkiva	Povremeno	Fraktura kuka, zglobova ruke ili kičme (vidjeti odjeljak 4.4)
	Rijetko	Artralgija, mialgija
	Veoma rijetko	Mišićna slabost
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Veoma rijetko	Intersticijalni nefritis; prijavljeno je da je kod nekih pacijenata praćen renalnom insuficijencijom
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Veoma rijetko	Ginekomastija
Opšti poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Rijetko	Slabost, pojačano znojenje

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

Prijavlivanje sumnje na neželjena dejstava lijekova

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 Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: ndl@almbih.gov.ba).

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 osmoro djece je bilo uzrasta od 1 do 5 godina). Rezultati su bili konzistentni sa poznatim bezbjednosnim profilom esomeprazola i nisu identifikovani novi bezbjednosni signali.

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 posljedica. 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 primjeniti opšte suportivne mjere.

5. FARMAKOLOŠKE KARAKTERISTIKE

5.1. Farmakodinamičke karakteristike

Farmakoterapijska grupa: inhibitor 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 gdje inhibira enzim H^+K^+-ATP azu - kiselinske pumpe i inhibira i bazalno i stimulirano 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.

Korištenjem 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/sat 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 sedmice i kod 93% poslije 8 sedmica 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 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 želudačne 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. Vrijednosti hromogranina A se povećavaju zbog smanjene gastrične kislosti. Povećanje vrijednosti 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 vrijednosti 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 povišenim vrijednostima 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 da su reverzibilne.

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 možda i 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 primjenjivan oralno tokom 2 sedmice (otvorena faza studije), a 80 pacijenata je bilo uključeno još 4 sedmice (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 primjenjivan 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 1mg/kg kod djece uzrasta od 1 do 11 mjeseci smanjila prosječno vrijeme tokom koga je intraezofagealni pH < 4.

Bezbjedonosni profil se pokazao sličnim profilu zabilježenom kod odraslih.

U studiji sprovedenoj sa pedijatrijskim pacijentima 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.

Metabolizam

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.

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 sata poslije 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 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 ponavljano davanja. Ova zavisnost od vremena i visine doze posljedica je smanjenja metabolizma prvog prolaza i sistemskog klirensa koja je vjerovatno izazvana inhibicijom enzima CYP2C19 pomoću esomeprazola i/ili njegovog sulfonskog metabolita.

Nakon ponavljano 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 izloženosti 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 $2,9 \pm 1,5$ % populacije nema funkcionalni CYP2C19 enzim i oni se nazivaju slabi metabolizeri. Kod ovih ljudi, metabolizam esomeprazola je vjerovatno uglavnom katalizovan pomoću CYP3A4. Nakon ponovljene oralne primene 40 mg esomeprazola jednom dnevno, srednje vrijednosti ukupne izloženosti lijeku bile su skoro 100% veće kod slabih metabolizera nego kod pojedinaca sa funkcionalnim enzimom 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 primeni esomeprazola. Ovi nalazi nemaju nikakvih implikacija na doziranje esomeprazola.

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/sat 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 izmjenjen kod pacijenata sa oslabljenom funkcijom bubrega.

Stariji pacijenti

Metabolizam esomeprazola nije značajnije promjenjen kod gerijatrijskih pacijenata (starosti 71-80 godina).

Pedijatrijska populacija

U randomizovanoj, otvorenoj, multinacionalnoj studiji sa ponavljanim dozama esomeprazol je primjenjivan 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 primjene 3-minutne injekcije jednom dnevno tokom 4 dana kod pedijatrijskih pacijenata i odraslih zdravih dobrovoljaca. Vrijednosti prikazane u tabeli su geometrijske vrednosti (opseg vrednosti). $C_{ss,max}$ 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 sedmice i < 44 pune sedmice, gde je korigovana ukupna starost računata na osnovu sume gestacijske starosti i vremena nakon rođenja, u punim sedmicama. Pacijent u starosnoj grupi od 1 do 11 mjeseci je imao korektivnu starost ≥ 44 pune sedmice.

**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 primjene esomeprazola kao 10-minutne, 20-minutne 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. Netklinički podaci o sigurnosti primjene

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. Neželjene reakcije koje nisu zabilježene u kliničkim studijama, ali su zapažene na životinjama na nivoima izloženosti sličnim kliničkim nivoima izloženosti i sa mogućim značajem za kliničku upotrebu, bile su sljedeće:

Ispitivanje oralne karcinogenosti sa racemskom smjesom pokazalo je hiperplaziju gastričnih ECL(engl.*enterochromaffin-like*)-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 primjećena blaga inflamatorna reakcija na mjestu primjene nakon subkutane injekcije (vidjeti odjeljak 4.8).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Spisak pomoćnih supstanci

Dinatrijum-edetat
Natrijum-hidroksid (za podešavanje pH)

6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lijek se ne smije koristiti sa drugim lijekovima, osim onih koji su navedeni u odjeljku 6.6.

6.3. Rok trajanja

Rok upotrebe neotvorenog lijeka: **18 mjeseci**.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije: **upotrijebiti odmah**.

Fizička i hemijska stabilnost nakon rekonstitucije je potvrđena u toku 12 sati na temperaturi do 30 °C.

Sa mikrobiološke tačke gledišta, nakon rekonstitucije proizvod treba primjeniti odmah. Ukoliko se ne upotrijebi odmah, vrijeme i uslovi skladištenja rekonstituisanog proizvoda su odgovornost korisnika i ne bi trebalo da iznose više od 24 sata na temperaturi od 2 do 8 °C, osim ukoliko se rekonstituisanje ne izvodi pod kontrolisanim i aseptičnim uslovima.

6.4. Posebne mjere opreza pri čuvanju

Lijek čuvati na temperaturi do 30 °C. Čuvati u originalnom pakovanju radi zaštite od svjetlosti. Bočice se mogu čuvati na uobičajenoj svjetlosti van kutije do 24 sata.

6.5. Vrsta i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje je bezbojna staklena bočica tip I od 5 ml, zatvorena čepom od brombutil gume tip I sive boje preko kojeg se nalazi aluminijumski prsten sa plastičnim poklopcem (flip-off zatvarač).

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 10 staklenih bočica i Uputstvo za pacijenta.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje i ostala uputstva za rukovanje lijekom

Uputstvo za pripremanje rastvora

Prije upotrebe, rekonstituisani 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 cio rekonstituisani rastvor, svu količinu neiskorišćenog lijeka treba odbaciti 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 od 40 mg 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.

Svu neiskorišćenu količinu lijeka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

6.7 Režim izdavanja

Lijek se primjenjuje u zdravstvenoj ustanovi sekundarnog ili tercijarnog nivoa (ZU).

7. NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (administrativno sjedište)

Anfarm Hellas S.A, 4 Achaias Str & Trizinias Str, Kifissia, Athens 145 64, Grčka

NAZIV I ADRESA PROIZVOĐAČA (mjesto puštanja lijeka u promet)

Anfarm Hellas S.A, 61st km National Road Athens - Lamia, 32009 Schimatori Viotias, Grčka

NAZIV I ADRESA NOSIOCA DOZVOLE ZA STAVLJANJE U PROMET GOTOVOG LIJEKA

“RHEI LIFE” d.o.o. Bijeljina, Karađorđeva 24, 76 300 Bijeljina, Bosna i Hercegovina

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

04-07.3-1-2584/22 od 31.03.2023.

9. DATUM REVIZIJE SAŽETKA KARAKTERISTIKA LIJEKA

Februar 2024

