KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESEMEPROL 40mg IV infüzyon/enjeksiyon için liyofilize toz içeren flakon
Steril.

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her bir flakon 40 mg Esomeprazole eşdeğer 42.5 mg Esomeprazol sodyum içerir.

Yardımcı maddeler:
Disodyum EDTA ……. 1.5 mg
Sodyum hidroksit ……. y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon ve enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz.
Beyaz veya beyazımsı liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik Endikasyonlar

ESEMEPROL enjeksiyon ve infüzyon, oral tedaviye alternatif olarak, oral yoldan tedavinin uygun olmadığı hastalarda aşağıdaki durumlarda endikedir:

Yetişkinler
- Özofajit ve/veya ağır reflü semptomlu hastalarda gastro-özofajiyal reflü hastalığında,
- NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrik ülserlerin tedavisinde,
- Risk altındaki hastalarda NSAİİ kullanımı ile ilişkili, gastrik ve duedonal ülserlerin önlenmesinde.

Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda terapötik endoskopi sonrası, hemostazın kısa süreli idamesinde ve tekrar kanamanın önlenmesinde endikedir.

1-18 yaş arası çocuklar ve adölesanlar
Oral ilaç kullanımının uygun olmadığı aşağıdaki durumlarda gastrik sekresyon engelleyici tedavide kullanılır:
- Erozif reflü özofajiti olan hastalarda gastro-özofajiyal reflü hastalığında (GÖRH) ve/veya reflünün şiddetli semptomlarında kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler

Oral yoldan kullanımın mümkün olmadığı durumlarda gastrik sekresyonun engellemesi tedavisinde

Oral yoldan tedavinin uygulanamadığı hastalar, parenteral olarak günde bir kez 20-40 mg ESEMEPROL ile tedavi edilebilirler. Reflü özofajiti olan hastalar günde bir kez 40 mg ile tedavi edilmelidir. Reflü hastalığında semptomatik olarak tedavi edilen hastalar günde bir kez 20 mg ile tedavi edilmelidir. NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrik ülserlerin tedavisinde, mutad doz günde bir kez 20 mg'dır. Risk altındaki hastalarda, NSAİİ kullanımına bağlı gastrik ve duedonal ülserlerin önlenmesinde günde bir kez 20 mg kullanılmalıdır.

Genel olarak intravenöz yoldan tedavi süresi kısadır ve mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçilmelidir.

Hemostazın sağlanmasında ve gastrik veya duodenal ülserlerin tekrar kanamasının önlenmesinde

Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda terapötik endoskopi sonrasında, 80 mg, 30 dakikada bolus infüzyon şeklinde uygulanmalı ve ardından 3 gün (72 saat) boyunca 8 mg/saat olacak şekilde devamlı intravenöz infüzyon uygulanmalıdır.

Gerekirse, parenteral tedavi sonrasında 4 hafta süreyle oral yoldan esomeprazol ile idame tedavisi verilebilir.

Uygulama şekli:

Rekonstitue solüsyonun hazırlanması için, bölüm 6.6'ya bakınız.

Enjeksiyon

<u>40 mg doz</u>

Hazırlanan solüsyonun 5 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada verilmelidir.

<u>20 mg doz</u>

20 mg'lık doz verilirken, hazırlanan solüsyonun 2.5 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada uygulanmalıdır. Kullanılmamış solüsyon atılmalıdır.

İnfüzyon

<u>40 mg doz</u>

Hazırlanan solüsyon intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır.

<u>20 mg doz</u>

Hazırlanan solüsyonun yarısı intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır. Kullanılmamış solüsyon atılmalıdır.

80 mg bolus doz
Rekonstitüe solüsyon devamlı bir intravenöz infüzyon halinde 30 dakika boyunca verilmelidir.

8 mg/saat doz
Rekonstitüe solüsyon devamlı bir intravenöz infüzyon halinde 71.5 saat boyunca verilmelidir (hesaplanan infüzyon hızı 8 mg/saattir).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili yeterli deneyim olmadığından, böyle hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:
GÖRH: Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde 20 mg'lık doz aşılmamalıdır.

Kanamalı ülserler: Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 80 mg'lık bolus ESEMEPROL infüzyonunu takiben, 71.5 saat boyunca 4 mg/saat hızla devamlı bir intravenöz infüzyon uygulanabilir (bkz. 5.2).

Pediyatrik popülasyon:
Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi:
1-18 yaş arası çocuklar ve adölesanlar:
Oral uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda gastrik sekresyonun engellenmesi tedavisinde
Oral ilaç alımını mümkün olmadığı hastalara GÖRH için tüm tedavi periyodunun bir kısmı olarak günde bir kez parenteral tedavi uygulanabilir (aşağıdaki tabloda dozlara bakınız)
Genellikle intravenöz tedavi süresi kısadır ve mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçilmelidir.

Esomeprazolün önerilen intravenöz dozları

Yaş grubu	Erozif reflü özofajit tedavisi	GÖRH'nın semptomatik tedavisi
1-11 yaş	20 kg'ın altı: günde 1 kez 10 mg 20 kg'ın üstü: günde 1 kez 10 mg veya 20 mg	Günde 1 kez 10 mg
12-18 yaş	Günde 1 kez 40 mg	Günde 1 kez 20 mg

Uygulama şekli:
Rekonstitue solüsyonun hazırlanması için, bölüm 6.6'ya bakınız.

Enjeksiyon
40 mg doz
Hazırlanan solüsyonun 5 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada verilmelidir.
20 mg doz
20 mg'lık doz verilirken, hazırlanan solüsyonun yarısı veya 2.5 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada uygulanmalıdır. Kullanılmamış solüsyon atılmalıdır.
10 mg doz
Hazırlanan solüsyonun 1.25 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada uygulanmalıdır. Kullanılmamış solüsyon atılmalıdır.

İnfüzyon
40 mg doz
Hazırlanan solüsyon intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır.
20 mg doz
Hazırlanan solüsyonun yarısı intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır. Kullanılmamış solüsyon atılmalıdır.
10 mg doz
Hazırlanan solüsyonun dörtte biri intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır. Kullanılmamış solüsyon atılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar
Aktif madde esomeprazol'e karşı, benzimidazol benzerleri ya da formüldeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.
Esomeprazol, atazanavir ve nelfinavir gibi ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Herhangi bir alarm yaratan semptomda (örn. belirgin, istenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez ya da melena) ve kuşkulanılan ya da tanısı konmuş mide ülseri vakalarında kötü huylu olma olasılığı bertaraf edilmiş olmalıdır. ESEMEPROL ile tedavi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir.

Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* gibi gastro-intestinal enfeksiyon riskinde az da olsa bir artışa neden olabilir. (bkz. Bölüm 5.1)

Esomeprazolün atazanavir ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.5). Atazanavir ile proton pompası inhibitörünün birlikte kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda, dozun 400 mg atazanavire 100 mg ritonavir ile yükseltilmesi ve 20 mg esomeprazolün üzerine çıkılmaması, bununla birlikte yakın klinik izleme önerilmektedir.

Tüm asit baskılayıcı ilaçlarda olduğu gibi, esomeprazol, mide özsuyunda asit azlığı veya yokluğuna bağlı olarak vitamin B12 (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu durum uzun süreli tedavide, depolarında eksiklik olan hastalarda veya B12 emilimi düşük olma riski bulunan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Esomeprazol bir CYP2C19 inhibitörüdür. Esomeprazol ile tedaviye başlarken veya son verirken, CYP2C19 ile metabolize olan ilaçlar ile etkileşim göz önüne alınmalıdır. Klopidogrel ile omeprazol arasında etkileşim görülmüştür (bkz. Bölüm 4.5). Bu etkileşimin klinik açıdan önemi bilinmemektedir. Önlem olarak, esomeprazol ile klopidogrelin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Kemik kırığı:
Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporoza bağlı kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

Hipomagnezemi:
PPI'leriyle en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Ciddi yan etkiler tetani, aritmiler ve nöbeti içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPI tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'leri digoksin gibi ilaçlar ya da hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (örn. diüretikler) birlikte alan hastalar için, sağlık mesleği mensupları PPI tedavisine başlamadan önce ve daha sonra periyodik olarak magnezyum düzeylerini takip edebilirler.

Nöro-endokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler:
Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöro-endokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine en az 5 gün boyunca ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitörizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.
Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda klopidogrel (300 mg yükleme dozu/75 mg idame dozu) ile esomeprazol (oral yolla günde 40 mg) arasında farmakokinetik/farmakodinamik etkileşim görülmüştür. Bunun sonucunda, klopidogrel aktif metabolitine maruziyet ortalama %40 azalmış ve trombosit agregasyonu ortalama %14 azalmış bir maksimum inhibisyon

(ADP dahil) ile sonuçlanmıştır. Bu veriye dayanarak, esomeprazol ve klopidogrelin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır (bkz. 4.5).

Subakut kütanöz lupus eritematozus:
Proton pompa inhibitörleri çok seyrek olarak subakut kütanöz lupus eritematozus vakaları ile ilişkilendirilmiştir. Özellikle derinin güneşe maruz kalan alanlarında olmak üzere lezyonların ortaya çıkması ve artraljinin eşlik etmesi durumlarında hasta acilen tıbbi yardım almalı ve sağlık mesleği mensubu ESEMEPROL tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini arttırır.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermez".

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

İlaç etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Esomeprazolün diğer ilaçların farmakokinetiğine etkisi:
Esomeprazol ve diğer PPI'lerın mide asiditesini baskılamasına bağlı olarak, emilim mekanizması mide pH'sına bağlı ilaçların emilimi azalabilir ya da artabilir. Mide içi asidini azaltan diğer ilaçlarla olduğu gibi, esomeprazol ile tedavi sırasında da, ketokonazol, itrakonazol ve erlotinib emilimi azalırken, digoksin gibi ilaçların emilimi artabilir. Omeprazol (günlük 20 mg) ve digoksin ile birlikte tedavi sağlıklı kişilerde digoksinin biyoyararlanımını %10 artırır (10 kişiden ikisinde %30'a kadar artırmıştır).

Esomeprazol, temel metabolize edici enzimi olan CYP2C19 enzimini inhibe eder. Bir CYP2C19 substratı olan diazepam ile 30 mg esomeprazol birlikte alındığında diazepamın klerensinde % 45 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşimin klinik açıdan bir önemi yoktur. Epileptik hastalarda, fenitoin ve oral yoldan 40 mg esomeprazolün birlikte alınması fenitoinin çukur plazma düzeylerinde % 13 artışa neden olmuştur, bu çalışmada doz ayarlamasına gerek duyulmamıştır.

Varfarin kullanan hastalara, oral yoldan 40 mg esomeprazol verilen bir klinik çalışmada, varfarinin daha az potent R-izomerinin vadi plazma konsantrasyonunda hafif bir yükselme olmasına karşın koagülasyon zamanının kabul edilen sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Ancak, oral esomeprazol ile yapılan pazarlama sonrası araştırmalarda, varfarin ve esomeprazol birlikte kullanıldığında klinik açıdan anlamlı INR (International Normalised Ratio) artışlarının olduğu az sayıda izole vaka bildirilmiştir. Varfarin veya diğer kumarin türevlerini kullanan hastalar birlikte esomeprazol kullanmaya başladığında ve esomeprazol tedavisi kesildiğinde varfarin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda klopidogrel (300 mg yükleme dozu/75 mg idame dozu) ile esomeprazol (oral yolla günde 40 mg) arasında farmakokinetik/farmakodinamik

etkileşim görülmüştür. Bunun sonucunda, klopidogrel aktif metabolitine maruziyet ortalama %40 azalmış ve trombosit agregasyonu ortalama %14 azalmış bir maksimum inhibisyon (ADP dahil) ile sonuçlanmıştır.

Birkaç gözlemsel çalışmanın sonuçları, artmış risk ile ilgili olarak tutarsızdır veya klopidogrel ile PPI birlikte kullanıldığında KV trombo-embolik olay riskinde artış yoktur.

Klopidogrel, 20 mg esomeprazol + 81 mg ASA sabit doz kombinasyonu ile birlikte verildiğinde, sağlıklı gönüllülerde klopidogrelin tek başına kullanılmasına oranla klopidogrel aktif metabolitine yaklaşık %40 daha düşük maruziyet olmuştur. Ancak, klopidogrel ve klopidogrel + kombinasyon (esomeprazol + ASA) ürün gruplarında, muhtemelen düşük doz ASA'nın eşzamanlı kullanılmasına bağlı olarak, bu kişilerin trombosit inhibisyonunun (ADP indüklenmiş) maksimum seviyeleri aynıdır.

Hem omeprazol hem de esomeprazol CYP 2C19 inhibitörü gibi davranır. 40 mg omeprazolün sağlıklı deneklere verildiği bir çapraz çalışmada, cilostazolun C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %18 ve %26 artmış, aktif metabolitlerinde birinin değerleri sırasıyla %29 ve %69 artmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde, cisaprid ile oral yoldan 40 mg esomeprazol birlikte verildiğinde, cisaprid'in plazma konsantrasyonu-zaman EAA %32 artış ve eliminasyon yarı ömründe ($t_{1/2}$) %31 kadar uzama gözlenmiş olsa da, cisapridin doruk plazma düzeylerinde belirgin bir artış görülmemiştir. Cisaprid tek başına verildiğinde QTc aralığında gözlenen hafif uzamanın, esomeprazol ile birlikte verildiğinde artmadığı görülmüştür.

Proton pompası inhibitörleri ile birlikte kullanıldığında, bazı hastalarda, metotreksat seviyelerinin arttığı gözlenmiştir. Yüksek dozda metotreksat verildiğinde, esomeprazolün geçici süreli olarak kullanımının durdurulması düşünülebilir.

Omeprazolün bazı proteaz inhibitörleri ile etkileştiği bildirilmiştir. Bildirilen bu etkileşmelerin klinik açıdan önemi ve ardında yatan mekanizmalar her zaman bilinmemektedir. Omeprazol ile tedavi sırasında artan mide pH'ı proteaz inhibitörlerinin emilimini etkileyebilir. Diğer bir olası etkileşim mekanizması CYP 2C19 aracılığıyladır. Atazanavir ve nelfinavir gibi bazı antiretroviral ilaçlar için omeprazol ile birlikte kullanıldıklarında azalmış serum seviyeleri bildirilmiştir ve eşzamanlı olarak kullanılmamaları tavsiye edilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde omeprazolün (günde 40 mg) atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ile birlikte kullanılması, atazanavir maruziyetinde önemli derecede azalma ile sonuçlanmıştır (EAA, Cmax ve Cmin değerlerinde yaklaşık %75 azalma). Atazanavir dozunu 400 mg'a yükseltmek omeprazolün atazanavir maruziyeti üzerindeki etkisini telafi etmemiştir. Sağlıklı gönüllülerde omeprazolün (günde 20 mg) atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg ile birlikte uygulanması, 20 mg omeprazol verilmeden atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg günlük dozda kullanılmasına kıyasla atazanavir maruziyetinde yaklaşık %30'luk bir azalma ile sonuçlanmıştır. Omeprazolün (günde 40 mg) nelfinavir ile birlikte kullanılması, nelfinavir EAA, Cmax ve Cmin değerlerinde ve farmakolojik olarak aktif metabolit olan M8 için ortalama EAA, Cmax ve Cmin değerleri %75- 92 azalmıştır.

Sakinavir için (ritonavir ile birlikte), omeprazol (günde 40 mg) ile birlikte kullanıldığında (%80-100) gibi artmış serum seviyeleri bildirilmiştir. Günlük 20 mg esomeprazol ile tedavinin darunavir (ritonavir eşliğinde) ve amprenavir (ritonavir eşliğinde) maruziyeti üzerinde etkisi yoktur. Omeprazol ile birlikte verildiğinde serum seviyelerinin değişmeden aynı kaldığı bazı başka antiretroviral ilaçlar da mevcuttur. Omeprazol ile esomeprazolün benzer farmakokinetik etkileri ve farmakodinamik özelliklerinden dolayı, esomeprazol ile atazanavir ve nelfinavir gibi antiretroviral ilaçların birlikte kullanılması kontrendikedir.

Esomeprazol'ün amoksisilin ya da kinidin'in farmakokinetiği üzerinde klinik olarak belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Esomeprazol'ün farmakokinetiği üzerinde diğer ilaçların etkisi:
Esomeprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Oral yoldan esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (500 mg günde iki kez), birlikte kullanıldığında, esomeprazolün EAA'sı iki kat artmıştır. Esomeprazol ve CYP2C19 ve CYP3A4'ün vorikonazol gibi kombine bir inhibitörünün birlikte kullanılması, esomeprazolün etkisinin iki kattan fazla artmasına neden olabilir. Bununla birlikte, Esomeprazolün dozunun ayarlanması her iki durumda da gerekmemiştir.

CYP2C19 veya CYP3A4 veya her ikisini indüklediği bilinen ilaçlar (rifampisin ve St John's wort gibi), esomeprazolün metabolizmasını artırarak esomeprazol serum düzeylerinin azalmasına neden olabilir.

4.6. Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Kontraseptifler ile bir etkileşme beklenmemektedir.

Gebelik Dönemi
ESEMEPROL için insanlarda gebelikte kullanımına ilişkin klinik veriler sınırlıdır. Hayvan araştırmalarında esomeprazol'ün embriyo/fötus gelişiminde doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etkisi belirtilmemiştir. Rasemik karışım ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, doğum sırası ya da doğum sonrası gelişim üzerinde zararlı etkiler göstermemiştir. Ancak mutlaka gerekiyorsa gebe kadınlara bu ilacı verirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon Dönemi
Esomeprazolün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren annelerde çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle emzirme dönemlerinde ESEMEPROL kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
ESEMEPROL'un üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi ile ilgili bilgi yoktur.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

4.8. İstenmeyen etkiler

Oral ya da intravenöz yoldan uygulanan esomeprazol ile yapılan klinik araştırmalarda ve oral esomeprazol ile yapılan pazarlama sonrası çalışmalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarının görülebildiği bildirilmiş ya da şüphelenilmiştir.

İstenmeyen etkiler, aşağıda tanımlanan sıklığa göre listelenmiştir:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ile <1/10); yaygın olmayan (≥1/1000 ile <1/100); seyrek (≥1/10.000 ile <1/1000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Lökopeni, trombositopeni
Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları örn. anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon/şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Periferal ödem
Seyrek: Hiponatremi
Çok seyrek: Hipomagnezemi

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın olmayan: Uykusuzluk
Seyrek: Ajitasyon, konfüzyon, depresyon
Çok seyrek: Agresyon, halüsinasyonla

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Başağrısı
Yaygın olmayan: Baş dönmesi, parestezi, uykuya eğilim
Seyrek: Tat alma bozukluğu

Göz hastalıkları
Seyrek: Bulanık görme

Kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıkları
Yaygın: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, şişkinlik, kusma/bulantı, fundik bez polipleri (benign)
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu
Seyrek: Stomatit, gastro-intestinal kandidiyazis
Çok seyrek: Mikroskobik kolit

Hepatobiliyer hastalıklar
Yaygın olmayan: Karaciğer enzimlerinde yükselme
Seyrek: İkterli ya da iktersiz hepatit
Çok seyrek: Karaciğer yetmezliği, daha önce karaciğer hastalığı olanlarda ensefalopati

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Uygulama bölgesi reaksiyonları*
*Uygulama bölgesi reaksiyonları asıl olarak 3 gün (72 saat) boyunca yüksek doza maruz kalma çalışmasında gözlenmiştir. Esomeprazol intravenöz formülasyonun klinik dışı programında vaso-iritasyon göstergesi olmamıştır, ancak subkütan (paravenöz) enjeksiyon sonrasında enjeksiyon bölgesinde hafif bir doku enflamasyonu reaksiyonu görülmüştür. Klinik dışı bulgular klinik doku iritasyonunun bir bakıma konsantrasyon ile alakalı olduğunu göstermektedir.
Yaygın olmayan: Dermatit, prurit, döküntü, ürtiker
Seyrek: Alopesi, fotosensitivite
Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN)
Bilinmiyor: Subakut kütanöz lupus eritematozus (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kalça, el bileği, omurga kırığı (bkz. Bölüm 4.4)
Seyrek: Artralji, miyalji
Çok seyrek: Adale güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok seyrek: Jinekomasti

Genel
Seyrek: Yorgunluk, aşırı terlemenin artması

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon

Günde bir doz tekrarlanan intravenöz esomeprazol uygulamasının farmakokinetiğini değerlendirmek için yapılan randomize, açık etiketli, çok uluslu bir çalışmada,0-18 yaş arası pediyatrik hastalarda esomeprazol iyi tolere edilmiştir (bakınız bölüm 5.2). Güvenlilik sonuçları esomeprazolün bilinen güvenlilik profili ile uyumludur ve yeni bir güvenlilik uyarısı tanımlanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne kadar doz aşımı ile ilgili deneyimler çok sınırlıdır. Oral yoldan verilen 280 mg doz ile görülen semptomlar, gastrointestinal semptomlar ve güçsüzlüktür. Oral yoldan uygulanan 80 mg'lık tek doz esomeprazol ve intravenöz yoldan 24 saat boyunca uygulanan 308 mg esomeprazol dozları ile doz aşımı vakası görülmemiştir. Belirli bir antidot bilinmemektedir. Esomeprazol ileri derecede protein bağımlıdır ve bu nedenle diyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz. Her doz aşımında olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalıdır ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grubu: Proton pompası inhibitörü

ATC kodu: A02BC05

Esomeprazol, omeprazolün S-izomeridir ve mide asit sekresyonunu özgün bir etki mekanizmasıyla azaltır. Esomeprazol, pariyetal hücrelerdeki asit pompasının spesifik bir inhibitörüdür. Omeprazol'ün, hem R hem de S izomerleri benzer farmakodinamik aktivite gösterir.

Etki mekanizması ve yeri:

Esomeprazol, zayıf bir bazdır, pariyetal hücre sekretuvar kanaliküllerinin asit ortamında yoğunlaşarak aktif hale gelir ve H+ K + - ATPaz enzimini (asit pompası) inhibe eder ve böylece gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit sekresyonu inhibe edilir.

Mide asit salgısına etkisi:
Esomeprazol, semptomatik gastro-özofajiyal reflü hastalarında beş gün boyunca oral yoldan 20 mg ve 40 mg dozlarda alındığında, sırasıyla ortalama 13 ve 17 saat süre ile mide içi pH'ının 4'ün üstünde kalmasını sağlar. Oral ya da intravenöz uygulamadan bağımsız olarak etki aynıdır.

Plazma konsantrasyonu için değişken parametre olarak EAA kullanıldığında, esomeprazol oral yoldan uygulandıktan sonra asit sekresyonu inhibisyonu ve aside maruz kalma arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

80 mg esomeprazolün 30 dakika boyunca bolus infüzyon halinde uygulanması ve ardından 23.5 saat boyunca 8 mg/saat hızla devamlı intravenöz infüzyon verilmesi sırasında, sağlıklı gönüllülerde 24 saat boyunca intragastrik pH'nın 4'ün ve 6'nın üzerinde olması, sırasıyla ortalama 21 saat ve 11-13 saat boyunca olmuştur.

Asit inhibisyonunun terapötik etkileri:
Reflü özofajiti olan hastaların iyileşme oranı, 40 mg esomeprazol ile dört hafta sonunda %78, sekiz hafta sonunda % 93'dür.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada endoskopik olarak peptik ülser kanaması olduğu gösterilen 764 hasta, esomeprazol infüzyonluk çözelti (n=375) veya plasebo (n=389) uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Endoskopik hemostazın ardından, hastalara intravenöz infüzyon yoluyla 30 dakika boyunca 80 mg esomeprazol verilmiş ve ardından saatte 8 mg olacak şekilde 72 saat boyunca devamlı olarak infüzyon veya plasebo uygulanmıştır. İlk 72 saatlik periyottan sonra, tüm hastalara asit baskılanması için 27 gün boyunca 40 mg oral esomeprazol verilmiştir. 3 gün içinde tekrar kanamanın oluşması esomeprazol IV uygulanan hastalarda %5,9 olurken, buna kıyasla plasebo grubunda %10,3 olmuştur (p=0,0256). Tedaviden 7 ve 30 gün sonrasında tekrar kanama görülmesi sırasıyla esomeprazol uygulanan hastalarda %7,2'ye karşılık plasebo uygulanan grupta %12,9 (p=0,0096) ve %7,7'ye karşılık %13,6 (p=0,0092) olmuştur.

Asit sekresyonunun inhibisyonuna bağlı diğer etkiler:
Asit sekresyonunu inhibe eden ilaçlarla tedavi sırasında, asit sekresyonunun azalmasına bağlı olarak, serum gastrin düzeyi yükselir. Aynı zamanda azalan gastrik asiditeden dolayı kromogranin A (CgA) artar. Artan CgA düzeyi, nöroendokrin tümörler için araştırmaları engelleyebilir. Bu engellemeden kaçınmak için CgA ölçümlerinden önce esomeprazol tedavisi geçici olarak 5 gün durdurulmalıdır.

Oral yoldan uygulanan esomeprazol ile uzun süreli tedavide, muhtemelen serum gastrin düzeylerindeki artışa bağlı olarak bazı hastalarda enterokromafin-benzeri hücrelerde (Enterochromaffin-like cells, ECL) artış görülmüştür.

Asit sekresyonunu inhibe eden ilaçlarla uzun süren oral tedaviler sırasında gastrik glandüler kistlerin görülme sıklığında bir miktar artış bildirilmiştir. Bu değişiklikler asit sekresyonunun inhibisyonu sonucu ortaya çıkan selim ve geri dönüşümlü değişikliklerdir.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa arttırabilir.

Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar
5 kollu çapraz çalışmada, oral esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg ve rabeprazol 20 mg günde bir kez uygulanmış ve 24 saatlik intragastrik pH profili, 24 semptomatik GÖRH hastasında değerlendirilmiştir. 5. günde, intragastrik pH esomeprazol ile 15.3 saat, rabeprazol ile 13.3 saat, omeprazol ile 12.9 saat, lansoprazol ile 12.7 saat ve pantoprazol ile 11.2 saat süresince 4.0'ın üzerinde devam etmiştir (esomeprazol ve tüm diğer karşılaştırılanlar arasındaki farklar için $p \leq 0.001$). Esomeprazol aynı zamanda diğer proton pompası inhibitörlerine göre belirgin derecede yüksek yüzdede hastada 4.0'dan yüksek pH'yı sürdürmüştür ($p < 0.05$).

Pediyatrik popülasyon:
1 aylıktan küçük ve 1 ila 11 aylık yenidoğanlarda esomeprazolün 0.5 mg/kg ve 1.0 mg/kg'lık tekrarlanan oral uygulamalarını takiben, intragastrik pH üzerindeki etkisi, başlangıçtan beri intragastrik pH'nın > 4 olduğu yüzdede değişim ile açıklanan, yetişkinlerde 20 mg esomeprazol uygulaması sonrası gözlenene benzerdir. İlaveten, 0.5 mg/kg ve 1.0 mg/kg esomeprazol 1 aylıktan küçük ve 1 ile 11 aylık yenidoğanlarda özofajiyal asit maruziyetinde belirgin azalma ile sonuçlanmıştır.
Güvenlik profilinin yetişkinler ile benzer olduğu gözlenmiştir.

Uzun süreli PPI tedavisi gören pediyatrik (<1 ile 17 yaş) GÖRH hastalarının yer aldığı bir çalışmada, çocukların %61'i minör derecede ECL hücre hiperplazisi geliştirmiştir. Bunun bilinen klinik bir önemi yoktur ve atrofik gastrit veya karsinoid tümör gelişimi olmamıştır.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:
İntravenöz enjeksiyon/infüzyon sonrasında absorpsiyon %100'dür.

Dağılım:
Sağlıklı insanlarda kararlı konsantrasyonda dağılım hacmi yaklaşık 0.22 L/kg'dır. Esomeprazol plazma proteinlerine % 97 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:
Esomeprazol sitokrom P450 sistemi (CYP) ile tamamen metabolize olur. Metabolizmasının büyük bir bölümü, plazmadaki en önemli metaboliti olan hidroksi ve desmetil metabolitlerinin oluşumundan sorumlu olan polimorfik CYP2C19'a bağlıdır. Geri kalan bölüm, plazmadaki temel metabolit olan esomeprazol sülfonun oluşmasını sağlayan başka bir izoform olan CYP3A4'e bağlıdır.

Aşağıdaki parametreler CYP2C19 enziminin fonksiyonel olduğu kişilerdeki (hızlı metabolizörler) farmakokinetiği yansıtmaktadır.

Esomeprazol'ün önemli metabolitlerinin mide asidi sekresyonuna etkileri yoktur.

Esomeprazol'ün tekrarlanan kullanımı ile plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanı artar. Bu artış doz ile bağlantılıdır ve tekrarlanan dozlardan sonra doz – EAA ilişkisi doğrusal değildir. Zaman ve doz bağımlılığı, esomeprazol ve/veya sülfon metabolitinin CYP2C19 enzimini inhibe etmesi nedeni ile ilk geçiş metabolizması ve sistemik klerensteki azalmaya bağlı olabilir.

Eliminasyon:
Total plazma klerensi tek dozdan sonra 17 L/saat ve tekrarlanan dozlardan sonra 9 L/saattir. Plazma yarılanma süresi, günde tek dozluk tekrarlanan uygulamalardan sonra 1.3 saattir.
Esomeprazol doz aralıklarında tamamen plazmadan uzaklaştırılır ve günde tek doz uygulamasında birikim eğilimi göstermez.

Oral olarak alınan esomeprazol dozunun %80'i metabolitler olarak idrardan, geri kalanı feçesden atılır. Ana ilacın %1'den azı idrarda bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler
İnsan nüfusunun yaklaşık % 3 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir, bunlara "yavaş metabolizörler" denir. Bu tür kişilerde esomeprazol, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile katalize olabilir. Oral olarak günde tek doz 40 mg esomeprazol'ün tekrarlanan dozlarından sonra plazma konsantrasyonu – EAA, yavaş metabolizörlerde fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (hızlı metabolizörler) yaklaşık %100 daha yüksektir. Ortalama doruk plazma konsantrasyonları %60 kadar artmıştır. Benzer farklılıklar intravenöz uygulamadan sonra da görülmüştür. Bu bulguların esomeprazol'ün pozolojisine etkisi yoktur.

Esomeprazol'un metabolizması yaşlılarda anlamlı bir değişiklik göstermez (71-80 yaş).

Oral olarak tek dozluk 40 mg esomeprazol verilmesinden sonra EAA, kadınlarda erkeklerden yaklaşık %30 daha yüksektir. Tekrarlanan tek dozluk oral uygulamadan sonra cinsiyetler arasında fark görülmemiştir. Benzer farklılıklar intravenöz uygulamadan sonra da görülmüştür. Bu bulguların esomeprazolün pozolojisine etkisi yoktur.

Böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili çalışma yoktur. Böbreklerin, esomeprazol'ün kendisinden değil, metabolitlerinin atılımından sorumlu olmasından dolayı, böbrek yetmezliği olan hastalarda esomeprazol metabolizmasının değişmesi beklenmez.

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda esomeprazolün metabolizması bozulabilir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolik hız azalır ve esomeprazol'ün sistemik yararlanımı iki misli artar. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan GÖRH hastalarında günde 20 mg'lık doz aşılmamalıdır. Kanamalı ülseri ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda, başlangıç olarak 80 mg bir bolus doz verilmesi, ardından maksimum devamlı intravenöz infüzyon halinde 4 mg/saat'lik hızla 71,5 saat boyunca uygulama yapılması yeterli olabilir. Günde tek doz kullanım sırasında esomeprazol ve metabolitleri birikme eğilimi göstermez.

Pediyatrik popülasyon

Randomize, açık etiketli, çok uluslu, tekrarlayan doz çalışmasında, esomeprazolün farmakokinetiğini değerlendirmek için 0-18 yaş arası 50 pediyatrik hastaya günde bir kez 3 dakikalık enjeksiyon şeklinde esomeprazol verilmiştir.

0 ila 1 aylık hastalarda* esomeprazolün 0.5 mg/kg intravenöz uygulamasından sonra gözlenen esomeprazol maruziyeti, 1 ile 11 aylık hastalarda 1.0 mg/kg ile gözlenenden daha düşüktür, fakat 1 ile 5 yaş arası 10 mg ile gözlenene, 6 ile 11 yaş arası 10 mg ile gözlenene ve 12 ile 18 yaş arası 20 mg ile gözlenene benzerdir. Bu dozlar ile maruziyet düzeyleri, yetişkinlerde 20 mg ile gözlenenden daha yüksek fakat 40 mg esomeprazol intravenöz uygulaması ile gözlenenden daha düşüktür. 1 ile 11 aylık çocuklarda 1.0 mg/kg, 6 ile 11 yaş arası çocuklarda 20 mg, 12 ile 18 yaş arası adölesanlarda 40 mg intravenöz esomeprazol uygulaması sonrası gözlenen esomeprazol maruziyeti, yetişkinlerde 40 mg intravenöz esomeprazol uygulaması sonrası gözlenene benzer bulunmuştur.

Model bazlı tahminlere göre, esomeprazolün 10 dakika, 20 dakika ve 30 dakikalık intravenöz uygulamalarını takiben Css-max, tüm yaş gruplarında ve doz gruplarında dozun 3 dakikalık enjeksiyon olarak uygulandığı durumlarda sırasıyla ortalama %37 ile %49, %54 ile %66 ve %61 ile %72 azalacaktır.

* 0 ile 1 aylık yaş grubundaki bir hasta, düzeltilmiş yaşı ile >32 haftalık ve < 44 haftalık olarak tanımlanmıştır, burada düzeltilmiş yaş gestasyonel yaş ile doğduktan sonraki haftaların toplamıdır. 1 ile 11 ay arası yaş grubunda bir hastanın da düzeltilmiş yaşı > 44 tam haftadır.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi çalışmaları, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, embriyo-fötal toksisite ve mutajenisite çalışmalarına dayanarak, insanlar için belirgin herhangi bir tehlike bildirmemektedir.

Rasemik karışım ile sıçanlarda yapılan oral karsinojenisite çalışmalarında, mide ECL-hücre hiperplazisi ve karsinoidler görülmüştür. Sıçanlarda görülen bu gastrik etkiler, gastrik asit oluşumunun azalmasına bağlı olan devamlı ve belirgin hipergastrinemidir ve sıçanların gastrik asit sekresyonu inhibitörleri ile uzun süreli tedavisinden sonra görülmektedir. İntravenöz esomeprazol formülasyonunun klinik dışı programında, vazo-iritasyon ile ilgili bir kanıt yoktur, ancak subkütan (paravenöz) uygulama sonrasında uygulama bölgesinde hafif doku enflamasyon reaksiyonu bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1. Yardımcı Maddelerin Listesi

Disodyum edetat
Sodyum hidroksit

6.2. Geçimsizlikler

Rekonstitue solüsyonun degradasyonu büyük ölçüde pH'ya bağlıdır ve bu sebeple ürün sadece 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli kısmında intravenöz kullanım için belirtilen şekilde % 0.9 sodyum klorür ile hazırlanmalıdır. Kullanıma hazırlanmış solüsyon başka bir ilaçla karıştırılmamalı ve aynı infüzyon setinde başka bir ilaç ile birlikte verilmemelidir.

6.3. Raf ömrü

24 ay

Rekontitüsyondan sonra raf ömrü
Hazırlanmış solüsyon, kimyasal ve fiziksel olarak 25ºC'de 12 saat stabildir. Hazırlanmış solüsyon mikrobiyolojik açıdan hemen kullanılmalıdır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız. Dış ambalajı içinde, ışıktan korunarak saklanmalıdır.
Ürün 5 mL %0.9 NaCl solüsyonu veya 100 mL'ye kadar %0.9 NaCl solüsyonu ilave edilerek kullanıma hazırlanır. Hazırlanmış solüsyonlar kimyasal ve fiziksel olarak 25°C'de 12 saat stabildir. Hazırlanmış solüsyon mikrobiyolojik açıdan hemen kullanılmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Gri bromobutil tıpa ve plastik başlıklı aluminyum flip-off kapak ile kapatılmış, renksiz Tip I camdan yapılmış 5 mL'lik 1 flakon.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Hazırlanmış solüsyon uygulanmadan önce, partikül ve renklenme açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Sadece berrak solüsyonlar kullanılmalıdır. Sadece tek kullanım içindir. 20 mg'lık doz vermek için hazırlanmış solüsyonun yarısı kullanılmalıdır. Kullanılmayan solüsyon atılmalıdır.

Enjeksiyon 40 mg
Enjeksiyonluk solüsyon (8 mg/ml), esomeprazol 40 mg içeren flakona 5 ml % 0.9 sodyum klorür solüsyonu (intravenöz kullanım için) ilave edilerek hazırlanır.
Hazırlanan enjeksiyonluk solüsyon, berrak, renksiz ya da hafif sarı renklidir.

İnfüzyon 40 mg
İnfüzyon için solüsyon, esomeprazol 40 mg içeren bir flakon içeriğinin 100 ml'ye kadar % 0.9 sodyum klorür (intravenöz kullanım için) içinde çözülmesi ile hazırlanır.
İnfüzyon için hazırlanan solüsyon, berrak, renksiz ya da hafif sarı renklidir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği" ne uygun olarak imha edilmelidir.

Preparat, ambalaj üzerinde belirtilen son kullanma tarihinden sonra kullanılmamalıdır

7. RUHSAT SAHİBİ

Centurion İlaç Sanayi ve Ticaret A.Ş.
Beşiktaş/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2017/176

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 29.03.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

15.04.2018