KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESOM 40 mg enterik kaplı mikropellet kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Esomeprazol 40 mg (40,0 mg esomeprazol'e eşdeğer 43.4 mg esomeprazol magnezyum dihidrat)

Yardımcı maddeler:
Sunset sarısı…….. 0.015 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enterik kaplı mikropellet kapsül
Opak mor gövde / Opak mor kapak No:3 sert jelatin kapsüller içinde beyazımsı-krem pelletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Gastro-özofajiyal reflü hastalığında (GÖRH)
- Eroziv reflü özofajit'in tedavisinde
- Nükslerin önlenmesi için, iyileşmiş reflü özofajit'in uzun süreli idame tedavisinde
- Gastro-özofajiyal reflü hastalığının semptomatik tedavisinde

Uygun bir antibiyotik kombinasyonu ile birlikte *Helicobacter pylori* eradikasyonunda ve
- *Helicobacter pylori* ile ilişkili duodenum ülserlerinin tedavisinde
- *Helicobacter pylori* ile ilişkili peptik ülserlerde nükslerin önlenmesinde

Sürekli NSAİİ (non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar) tedavisi gereken hastalarda
- NSAİİ kullanımı ile ilişkili gastrik ülserlerin tedavisinde
- Risk altındaki hastalarda NSAİİ kullanımı ile ilişkili gastrik ve duodenal ülserlerin önlenmesinde

ESOM, infüzyonluk çözelti ile tedavi sonrasında gastrik veya duodenal ülserlerde hemostazın kısa süreli sürdürülmesi ve tekrar kanamanın önlenmesinde

Zollinger Ellison Sendromu'nun tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki adolesanlar:

Gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)
-Eroziv reflü özofajit'in tedavisinde:
Dört hafta süreyle günde bir defa 40 mg. İlk kürde tam iyileşme sağlanamayan ya da inatçı semptomları olan hastalarda 4 haftalık ek bir tedavi uygulanır.

-Nükslerin önlenmesi için iyileşmiş reflü özofajit'in uzun süreli idame tedavisinde:
Günde bir defa 20 mg.

- Gastro-özofajiyal reflü hastalığının (GÖRH) semptomatik tedavisinde:
Özofajiti olmayan hastalarda günde bir defa 20 mg.

Dört hafta sonunda semptomlarda yeterli denetim sağlanamayan hastalarda ileri tetkiklerin yapılması önerilir. Semptomlar ortadan kalktıktan sonra, günde bir defa 20 mg alınarak semptom kontrolü sağlanabilir. Yetişkinlerde ihtiyaç halinde, günde 20 mg'lık doz kullanılabilir. Gastrik ve duedonal ülser gelişme riski olan NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, semptom kontrolü için ihtiyaç halinde kullanım önerilmez.

Yetişkinler
Uygun bir antibiyotik kombinasyonu ile birlikte *Helicobacter pylori* eradikasyonunda ve
- *Helicobacter pylori* ile ilişkili duedonum ülserlerinin tedavisinde
- *Helicobacter pylori* ile ilişkili peptik ülserlerde nükslerin önlenmesinde

Her biri günde iki defa olmak üzere 7 gün süreyle; 20 mg ESOM, 1 gram amoksisilin ve 500 mg klaritromisin.

Sürekli NSAİİ (non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar) tedavisi gereken hastalarda
NSAİİ kullanımına bağlı gastrik ülserlerin tedavisinde: 4-8 hafta boyunca günde bir defa 20 mg.
Risk altındaki hastalarda NSAİİ kullanımına bağlı gastrik ve duodenal ülserlerin önlenmesinde: Günde bir defa 20 mg.

İnfüzyonluk çözelti ile tedavi sonrasında gastrik veya duodenal ülserlerde hemostazın sürdürülmesi ve tekrar kanamanın önlenmesinde.
4 hafta boyunca günde bir kez 40 mg. Oral yolla tedavi periyodundan önce, asit baskılanması tedavisi için esomeprazol 80 mg infüzyon 30 dakika için bolus infüzyon şeklinde uygulanmalı ve ardından 3 gün (72 saat) boyunca 8 mg/saat devamlı intravenöz infüzyon uygulanmalıdır.

Zollinger Ellison Sendromu tedavisinde
Önerilen başlangıç dozu günde iki defa 40 mg'dır. Daha sonra doz hastaya göre ayarlanmalıdır ve tedaviye klinik olarak endike olduğu sürece devam edilir. Mevcut klinik verilere dayanılarak, hastaların çoğu günde 80-160 mg esomeprazol ile kontrol altına alınabilir. Günde 80 mg'ın üzerindeki dozlarda doz, günde iki kez olmak üzere bölünerek verilmelidir.

Uygulama şekli:
Sadece ağızdan kullanım içindir.

ESOM bir bardak su ile oral yolla alınmalıdır. Kapsüller çiğnenmeden ya da emilmeden su ile yutulmalıdır.

Yutma güçlüğü olan hastalarda, kapsüller açılıp, içerisindeki pelletler yarım bardak suya (karbonat iyonu içermeyen su) karıştırıldıktan sonra alınabilir. Enterik kaplamanın çözülmesine neden olabileceğinden, başka bir sıvı kullanılmamalıdır.

Pelletleri içeren su hemen veya 30 dakika içinde içilmelidir. Bardakta kalan kısım, yarım bardak su ile çalkalanarak tekrar içilir. Karışım içilirken pelletler ezilmemeli ve çiğnenmemelidir.

Yutma fonksiyonu olmayan hastalara, kapsüller açılıp, içerisindeki pelletler karbonatsız suya karıştırıldıktan sonra gastrik tüp ile uygulanabilir. Kullanılan şırınga ve tüpün uygun olup olmadığı dikkatle kontrol edilmelidir (Hazırlama ve uygulama talimatı için bkz. bölüm 6.6).

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.

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

Pediyatrik popülasyon:
12 yaşın altındaki çocuklar:
12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili veri olmadığından, ESOM 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Esomeprazol'e, benzimidazol türevlerine ya da formüldeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Esomeprazolün atazanavir ve nelfinavir gibi ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez (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. Tedavi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir.

Uzun süre tedavi edilen hastalar (özellikle bir yıldan fazla) düzenli kontrol altında tutulmalıdır.

İhtiyaç halinde esomeprazol alan hastalar, semptomlarının özelliklerinde değişiklik olursa hekimlerine başvurmalıdırlar. İhtiyaç halinde esomeprazol önerildiğinde, esomeprazol'ün plazma konsantrasyonlarında dalgalanma nedeniyle, diğer ilaçlarla etkileşim göz önünde tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

Helicobacter pylori eradikasyonunda esomeprazol tedavisi önerildiğinde, üçlü tedavideki her bir bileşiğin diğer ilaçlarla etkileşmesi dikkate alınmalıdır. Klaritromisin, CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörüdür. Bu nedenle sisaprid gibi CYP3A4 ile metabolize olan diğer ilaçları da üçlü tedavi ile birlikte kullanan hastalarda, klaritromisinin kontrendikasyonları ve etkileşmeleri göz önünde bulundurulmalıdır.

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 yüksekse doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

Hipomagnezemi:
PPI'larla en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra nadiren semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Ciddi advers olaylar tetani, aritmiler ve nöbetleri içermektedir. Çoğu hastada hipomagnezemi tedavisi magnezyum replasmanını ve PPI tedavisinin kesilmesini gerektirmektedir. Uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'ları 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.

Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerde etkileşimler:
Gastrik asit düzeydeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (Cg A) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine ara verilmeli 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 laboratuarda yapılmalıdır.

İçeriğindeki sunset sarısı (gün batımı sarısı) nedeniyle alerjik reaksiyonlara neden olabilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Esomeprazol'un diğer ilaçların farmakokinetiğine etkisi:
pH'ya bağımlı absorpsiyona sahip ilaçlar
Esomeprazol ile tedavi esnasında azalan mide asiditesine bağlı olarak, emilim mekanizması mide asidinden etkilenen bazı ilaçların emilimi azalabilir ya da artabilir. Diğer asit salgısını azaltan ilaçlar ya da antasitlerin kullanılması sırasında olduğu gibi, esomeprazol tedavisi sırasında da, ketokonazolün ve itrakonazolün emiliminin azalması beklenebilir ve digoksin emilimi artabilir. Omeprazol (günlük 20 mg) ve digoksin ile birlikte tedavi sağlıklı kişilerde digoksinin biyoyararlanımını %10 artırır (10 kişiden ikisinde %30'a kadar artırmıştır).

CYP2C19 ile metabolize olan ilaçlar

Esomeprazol, başlıca metabolize edici enzimi olan CYP2C19 enzimini inhibe eder. Bir CYP2C19 substratı olan diazepam ile 30 mg esomeprazol birlikte alındıklarında, diazepam klerensinde %45 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşimin klinik açıdan bir önemi yoktur.
Epileptik hastalarda, fenitoin ve 40 mg esomeprazol birlikte alındığında fenitoinin çukur plazma düzeylerinde %13 artışa neden olmuştur, bu çalışmada doz ayarlaması gerekmemiştir.

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

Hem omeprazol hem de esomeprazol CYP 2C19 inhibitörleri olarak davranmaktadır. Omeprazol'ün, 40 mg dozda sağlıklı gönüllülere verildiği bir çapraz kollu çalışmada, silositazolün Cmaks ve EAA seviyelerini sırasıyla %18 ve %26 ve aktif metabolitlerinden birinin Cmaks ve EAA seviyelerini sırasıyla %29 ve %69 arttırmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde, sisaprid ile 40 mg esomeprazol birlikte verildiğinde, sisaprid'in EAA Eğri Altındaki Alanı %32 artmış ve yarılanma zamanında (t1/2) %31 kadar uzama gözlenmiş olsa da, sisapridin doruk plazma düzeylerinde belirgin bir artış görülmemiştir. Sisaprid tek başına verildiğinde QTc aralığında gözlenen hafif uzamanın esomeprazol ile birlikte verildiğinde artmadığı görülmüştür (bkz.4.4).

Omeprazolün bazı antiretroviral ilaçlar ile etkileştiği bildirilmiştir. Bildirilen bu etkileşmelerin klinik açıdan önemi ve ardında yatan mekanizmalar her zaman bilinmemektedir. Omeprazol ile tedavi sırasında artan mide pH'ı antiretroviral ilaçların 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. Sakinavir gibi başka antiretroviral ilaçlar için artmış serum seviyeleri bildirilmiştir. 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 önerilmez.

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

Esomeprazol ile naproksen ya da rofekoksib'in birlikte kullanımının değerlendirildiği kısa süreli çalışmalarda klinik etki ile bağlantılı bir farmakokinetik etkileşme belirlenmemiştir.

Esomeprazol'ün farmakokinetigi üzerinde diğer ilaçların etkisi:
Esomeprazol CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (500 mg b.i.d), birlikte kullanıldığında, esomeprazol'ün eğri altında kalan alanı (EAA) 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, Esomeprazol'ün 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'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Esomeprazol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.
Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonal / fetal gelişim / doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz.kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Gebelik dönemi
Esomeprazol için gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli klinik araştırma sınırlıdır. Rasemik karışım omeprazol ile yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarında malformasyon ya da fetotoksik etki görülmemiştir. Esomeprazol ile yapılan hayvan çalışmalarında embriyo/fetüs gelişiminde doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etki belirtilmemiştir. Rasemik karışım ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, doğum sırasında ya da doğum sonrası gelişim üzerinde zararlı etkiler göstermemiştir. Mutlaka gerekiyorsa gebe kadınlara bu ilacı verirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Esomeprazol'ün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren annelerde çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle emzirme dönemlerinde esomeprazol kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite
Esomeprazolün üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi ile ilgili bilgi yoktur.

4.7.Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanma üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Esomeprazol ile yapılan klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarının görülebildiği bildirilmiştir. Ancak, hiçbiri doz ile bağlantılı bulunmamıştır. İstenmeyen etkiler görülme sıklığına göre sınıflandırılmıştır (yaygın ≥ 1/100, <1/10; yaygın olmayan ≥ 1/1.000, <1/100; seyrek ≥ 1/10.000, <1/1.000; çok seyrek <1/10.000, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)).

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları
Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni.

İmmün sistem 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, halüsinasyonlar

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

Göz hastalıkları
Seyrek: Bulanık görme

Kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo

Solunum, toraks ve mediasten hastalıkları
Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, şişkinlik, kusma/bulantı
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu
Seyrek: Stomatit, gastrointestinal kandidiyazis

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 subkutan doku hastalıkları
Yaygın olmayan: Dermatit, prurit, döküntü, ürtiker
Seyrek: Alopesi, fotosensitivite
Çok seyrek: Eritema multiforme, Stevens-Johnson sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN)

Kas, iskelet sistemi, bağ dokusu ve kemik hastalıkları
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

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. 240 mg doz ile görülen semptomlar; gastrointestinal semptomlar ve güçsüzlüktür. 80 mg'lık tek doz esomeprazol ile doz aşımı vakası görülmemiştir. Belli bir antidot bilinmemektedir. Esomeprazol plazma proteinlerine yüksek derecede bağlandığından diyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz. Her doz aşımında olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalıdır ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

ATC Kodu: A02B C05
Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörü

Esomeprazol, omeprazol'ün 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 aktif formuna çevrilir 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 20 mg ve 40 mg oral yoldan alındıktan sonraki bir saat içinde etkisini gösterir. Günde bir defa 20 mg esomeprazol 5 gün süreyle alındığında, pentagastrin ile uyarılan en yüksek asit salgılanma düzeyi ortalamasında, 5.günde ilaç alındıktan 6-7 saat sonra %90 azalma sağlanır.

Esomeprazol, semptomatik gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) olanlarda beş gün boyunca 20 mg ve 40 mg dozlarda alındığında, sırasıyla ortalama 13 ve 17 saat süre ile mide

içi pH'ının 4'ün üstünde kalmasını sağlar. En az 8, 12 ve 16 saat süre ile mide içi pH'ı 4'ün üzerinde kalan hastaların oranı, esomeprazol 20 mg için sırasıyla %76, %54 ve %24 ve esomeprazol 40 mg için sırasıyla %97, %92 ve %56'dır.

Plazma konsantrasyonu için değişken parametre olarak EAA (Eğri altındaki alan) kullanıldığında asit sekresyonu inhibisyonu ile ilaca maruz kalma arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

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

Günde iki defa 20 mg esomeprazol ve uygun antibiyotiklerle bir haftalık tedavi, hastaların yaklaşık %90'ında *H. pylori* eradikasyonunda başarı sağlamıştır. Bir haftalık bir eradikasyon tedavisinden sonra komplike olmayan duodenal ülserlerde semptomların giderilmesi ve ülserin iyileşmesi için asit salgılanmasını azaltan ilaçlarla monoterapiye gereksinim duyulmaz.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada 764 hastaya 80 mg bolusu takiben 71.5 saat boyunca devamlı olarak intravenöz infüzyon ve takiben 27 gün boyunca 40 mg oral esomeprazol verilmiştir. 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 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.

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

Uzun süren tedaviler sırasında gastrik glandüler kistlerin görülme sıklığında bir miktar artış bildirilmiştir. Bu değişiklikler asit sekresyonunun inhibisyonu sonucu ortaya çıkan selim ve geri dönüşlü 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 hafifçe 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 ($p < 0.05$).

Sürekli NSAİİ tedavisi gereken hastalar
NSAİİ tedavisi ile ilgili gastrik ülserlerin tedavisi
COX-2 selektif olanlar da dahil olmak üzere NSAİİ kullanan hastalarda, gastrik ülserlerin tedavisinde esomeprazol iki çalışmada ranitidinden daha etkili bulunmuştur.

Risk altında olan hastalarda NSAİİ tedavisi ile ilgili gastrik ve duodenal ülserlerin önlenmesi
COX-2 selektif olanlar da dahil olmak üzere NSAİİ kullanan hastalarda (60 yaşından büyük ve/veya ülser hikayesi olanlarda), NSAİİ kullanımına bağlı gastrik ve duodenal ülserlerin önlenmesinde esomeprazol, iki çalışmada plasebodan daha etkili bulunmuştur.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim ve dağılım:
Esomeprazol aside dayanıksızdır ve bu nedenle ağız yolundan enterik kaplı granüller halinde alınır. İn vivo olarak R-izomer'e dönüşümü ihmal edilebilir düzeydedir. Esomeprazol'ün emilimi hızlıdır. Oral yoldan alındıktan sonra zirve plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşılır**.**

40 mg esomeprazol'ün tek doz olarak verilmesinden sonra mutlak biyoyararlanımı % 64 olup, günde tek doz olarak düzenli kullanıldığında biyoyararlanımı % 89'a yükselir. Bu değerler 20 mg için sırasıyla % 50 ve % 68'dir. Sağlıklı insanlarda dağılım hacmi yaklaşık 0.22 l /kg' dır. Esomeprazol plazma proteinlerine % 97 oranında bağlanır.

Yiyecekler esomeprazol'ün emilimini geciktirir ve azaltır. Ancak bu durum esomeprazol'ün mide asidine olan etkisini anlamlı düzeyde değiştirmez.

Metabolizma ve atılım:
Esomeprazol sitokrom P450 sistemi (CYP) ile tamamen metabolize olur. Esomeprazol'ün metabolizmasının büyük bir bölümü polimorfik CYP2C19'a bağlıdır ve CYP2C19 esomeprazol'ün, hidroksi ve desmetil metabolitlerinin oluşumundan sorumludur. Esomeprazol'ün metabolizmasının geri kalanı başka bir spesifik izoform olan CYP3A4'e bağlıdır ve CYP3A4 plazmadaki temel metabolit olan esomeprazol sülfon oluşumundan sorumludur.

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

Total plazma klerensi tek dozdan sonra 17 l/ saat ve tekrarlanan dozlardan sonra 9 l /saattir. Plazma yarılanma süresi günde tek dozluk tekrarlanan dozlardan sonra 1.3 saattir.

Esomeprazol'ün tekrarlanan kullanımı ile plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanı (EAA) artar. Bu artış doz ile bağlantılıdır ve tekrarlanan dozlardan sonra EAA'da daha çok doz orantılı bir artışa neden olmaktadır. Zaman ve doz bağımlılığı, esomeprazol ve/veya sülfon metabolitinin CYP2C19 enzimini inhibe etmesi nedeni ile ilk geçiş metabolizması ve

sistemik klerensteki azalmaya bağlı olabilir. Esomeprazol doz aralıklarında tamamen plazmadan uzaklaştırılır ve günde tek doz uygulamasında birikim eğilimi göstermez.

Esomeprazol'ün önemli metabolitlerinin mide asidi sekresyonuna etkileri yoktur. Oral olarak alınan esomeprazol dozunun metabolitleri, %80 idrarla, geri kalanı feçesle atılır. Ana ilacın %1'den azı idrarda bulunur.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Özel hasta gruplarında:
İnsan nüfusunun yaklaşık % 3 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir, bunlara "yavaş metabolizörler" denir. Bu tür kişilerde esomeprazol, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile metabolize olabilir.

Bu kişilerde günde tek doz 40 mg esomeprazol tekrarlayan dozlarda EAA, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (hızlı metabolizörler) %100 daha yüksektir. Ortalama zirve plazma konsantrasyonları %60 kadar artmıştır.

Bu bulguların esomeprazol'ün dozajına etkisi yoktur.

Esomeprazol'ün metabolizması yaşlılarda anlamlı bir değişiklik göstermez (71-80 yaş).
Tek dozluk 40 mg esomeprazol verilmesinden sonra EAA kadınlarda erkeklerden yaklaşık %30 daha yüksektir. Tekrarlanan tek dozluk kullanımdan sonra cinsiyetler arasında fark görülmemiştir. Bu bulguların esomeprazol'ün dozajına etkisi yoktur.

Organ fonksiyon bozukluğu:
Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda esomeprazol'ün metabolizması bozulabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma hızı azalır ve esomeprazol'ün EAA'sı iki kat artar. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda günde 20 mg doz aşılmamalıdır. Günde tek doz kullanım sırasında esomeprazol ve metabolitlerinin birikim eğilimi görülmez.

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.

Pediyatrik:
12-18 yaş arasındaki adolesanlar:
12-18 yaş arasındaki hastalarda, tekrarlanan 20 mg ve 40 mg dozlarını takiben, toplam maruz kalma (EAA) ve maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşma zamanı (tmaks), her iki esomeprazol dozunda yetişkinlerden elde edilen değerlerle benzerdir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi çalışmalar, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi gibi konvansiyonel çalışmalara dayanarak, insanlar için belirgin herhangi bir tehlike bildirmemektedir.

Rasemik karışım ile sıçanlarda yapılan karsinojenisite çalışmalarında, mide ECL-hücre hiperplazisi ve karsinoidler görülmüştür. Sıçanlarda görülen bu gastrik etkiler, gastrik asit oluşumunun azalmasına bağlı olan devamlı ve belirgin hipergastrinemi sonucu ortaya

çıkmıştır ve sıçanların gastrik asit sekresyonu inhibitörleri ile uzun süreli tedavisinden sonra görülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Nötr pellet
Hidroksi propil metil selüloz
Hidroksipropil selüloz-SL (HPC-SL)
Magnezyum stearat
Eudragit L 30 D 55 dispersiyonu (%30'luk)
Trietil sitrat
Simetikon emülsiyon %30
Talk
Renk maddeleri: Brillant mavisi, sunset sarısı, eritrosin ve titanyum dioksit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 ve 28 kapsül Alu / Alu blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

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

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

GASTRİK TÜP İLE UYGULAMA

1. Kapsüller açılıp, içerisindeki pelletler uygun bir şırınga içine konur ve şırınga yaklaşık 25 mL su ve 5 mL hava ile doldurulur. Bazı tüplerde pelletlerin tıkanmaya neden olmaması için 50 mL su içinde dağılması gerekebilir.
2. Şırınga derhal yaklaşık 2 dakika süre ile çalkalanarak granüllerin süspansiyon içinde eşit oranda dağılması sağlanır.
3. Şırınga ucu yukarı gelecek şekilde tutularak tıkanıp tıkanmadığı kontrol edilir.
4. Şırınga, ucu yukarı pozisyonda iken tüpe takılır.

5. Şırınga çalkalanır ve ucu aşağı pozisyona getirilerek tüp içine derhal 5-10 mL enjekte edilir. Şırınga ters çevrilir ve çalkalanır (şırınga ucunun tıkanmaması için şırınga ucu yukarı gelecek şekilde tutulmalıdır).
6. Şırınga ucu tekrar aşağı pozisyona getirilir ve hemen tüpe 5-10 mL daha enjekte edilir. Bu işlem, şırınga iyice boşalana kadar tekrar edilir.
7. Şırınga 25 mL su ve 5 mL hava ile doldurulur. Şırınga içinde herhangi bir kalıntı kalmaması için gerekirse 5. adım tekrar edilir. Bazı tüpler için 50 mL su kullanılması gerekebilir.

7. RUHSAT SAHİBİ

NOBEL İLAÇ SANAYİİ VE TİCARET A.Ş.
İnkılap Mah. Akçakoca Sk. No:10
34768 Ümraniye / İSTANBUL
Tel: (216) 633 60 00
Faks: (216) 633 60 01

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

2014/929

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2014
Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ

-