KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESOBLOK 40 mg I.V. infüzyon/enjeksiyonluk çözelti için toz içeren flakon
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir flakonda:

Etkin madde:

Etkin madde olarak 40 mg esomeprazole eşdeğer 42,5 mg esomeprazol sodyum içerir.

Önerilen şekilde rekonstitüye edildiğinde 1 mL başına 8 mg esomeprazole eşdeğer miktarda 8,5 mg esomeprazol sodyum elde edilir.

Yardımcı madde(ler):

Disodyum EDTA ..... 1,5 mg
Sodyum hidroksit ..... k.m.
Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon ve enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz.
Beyaz, beyazımsı gözenekli kek veya toz

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde:

- Oral ilaç kullanımının uygun olmadığı aşağıdaki durumlarda gastrik sekresyon engelleyici olarak 'kısa süreli' tedavide kullanılır:
  - Özofajit ve/veya ciddi reflü semptomlu hastalarda gastro-özofajiyal reflü hastalığında,
  - NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrik ülserlerin tedavisinde,
  - Risk altındaki hastalarda NSAİİ kullanımı ile ilişkili, gastrik ve duodenal ülserlerin önlenmesinde.
- Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda terapötik endoskopi sonrası, tekrar kanamanın önlenmesinde endikedir.

1-18 yaş arası çocuklarda ve adölesanlarda:

- Oral ilaç kullanımının uygun olmadığı aşağıdaki durumlarda gastrik sekresyon engelleyici tedavide;
  - Erozif reflü özofajiti olan hastalarda gastro-özofajiyal reflü hastalığında (GÖRH) ve/veya reflünün ciddi 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 ESOBLOK 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 duodenal ülserlerin önlenmesinde günde bir kez 20 mg kullanılmalıdır.

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

Gastrik ve 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 şeklinde uygulanmalıdır.

Parenteral tedavi periyodunu, oral asit supresyon tedavisi izlemelidir.

Uygulama şekli:

Uygulama öncesinde, ilacın hazırlanması ile ilgili talimatlar için, Bölüm 6.6'ya bakınız.

- Enjeksiyon

40 mg doz

Hazırlanan çözeltinin (8 mg/mL) 5 mL'si intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakika süreyle verilmelidir.

20 mg doz

Hazırlanan çözeltinin (8 mg/mL) 2,5 mL'si ya da yarısı intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakika süreyle uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

- İnfüzyon

40 mg doz

Hazırlanan çözelti intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika süre boyunca uygulanmalıdır.

20 mg doz
Hazırlanan çözeltinin yarısı intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika süre boyunca uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

80 mg bolus doz
Hazırlanan çözelti devamlı intravenöz infüzyon halinde 30 dakika boyunca verilmelidir.

8 mg/saat doz
Hazırlanan çözelti devamlı intravenöz infüzyon halinde 71,5 saat boyunca verilmelidir (hesaplanan infüzyon hızı 8 mg/saattir). Hazırlanan çözeltinin raf ömrü için Bölüm 6.3'e bakınız.

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

Karaciğer yetmezliği:
Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda esomeprazolün metabolizması bozulabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, metabolizma hızı azalır bu da esomeprazolün toplam maruziyetinin iki katına çıkmasına neden olur. Bu nedenle, şiddetli karaciğer yetmezliği olan GÖRH hastalarında maksimum 20 mg doz aşılmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Kanamalı ülserler ve şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 80 mg'lık başlangıç bolus dozunun ardından, 71,5 saat boyunca 4 mg/saatlik maksimum sürekli intravenöz infüzyon dozu yeterli olabilir (bkz. Bölüm 5.2). Esomeprazol veya majör metabolitleri günde tek doz uygulandığında birikme göstermez.

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 alımı mümkün olmayan hastalara GÖRH için tüm tedavi periyodunun bir kısmı olarak günde bir kez parenteral tedavi uygulanabilir (aşağıdaki tabloda dozlara bakınız).

Genellikle intravenöz tedavi süresi kısa olmalı ve vakit geçirmeden oral tedaviye geçilmelidir.

Esomeprazolün önerilen intravenöz dozları

Yaş grubu	Erozif reflü özofajit tedavisi	GÖRH'nın semptomatik tedavisi
1-11 yaş	<20 kg günde 1 kez 10 mg ≥20 kg 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:
Uygulama öncesinde, ilacın hazırlanması ile ilgili talimatlar için, Bölüm 6.6'ya bakınız.

- Enjeksiyon

40 mg doz
Hazırlanan çözeltinin (8 mg/mL) 5 mL'si intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakika süreyle verilmelidir.

20 mg doz
Hazırlanan çözeltinin (8 mg/mL) yarısı veya 2,5 mL'si intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakika süreyle uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

10 mg doz
Hazırlanan çözeltinin (8 mg/mL) 1,25 mL'si intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakika süreyle uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

- İnfüzyon

40 mg doz
Hazırlanan çözelti intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika süreyle uygulanmalıdır.

20 mg doz
Hazırlanan çözeltinin yarısı intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika süreyle uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

10 mg doz
Hazırlanan çözeltinin dörtte biri intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika süreyle uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3 Kontrendikasyonlar
- Etkin maddeye, benzimidazol benzerlerine ya da Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı

maddelere karşı aşırı duyarlılık

- Esomeprazol, nelfinavir ile birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Herhangi bir acil durum semptomunun varlığında (örn. belirgin kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez ya da melena) ve şüphelenilen ya da tanısı konmuş mide ülseri (kötü huylu olma olasılığı bertaraf edilmelidir) vakalarında ESOBLOK ile tedavi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir.

Gastrointestinal enfeksiyonlar

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

B12 vitamini emilimi

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 veya düşük B12 emilimi riski bulunan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipomagnezemi:

PPI'larla en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra ciddi semptomatik ve asemptomatik hipomagnezemi bildirilmiştir. Yorgunluk, tetani, deliryum, konvülsiyonlar, baş dönmesi ve ventriküler aritmi gibi hipomagnezeminin ciddi belirtileri ortaya çıkabilir, ancak gizlice başlayabilir ve gözden kaçabilir. 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.

Kemik kırığı riski:

Yüksek dozlarda ve uzun süreli olarak (>1 yıl) kullanılan proton pompası inhibitörleri, özellikle yaşlılarda veya diğer bilinen risk faktörlerinin varlığında, kalça, bilek ve omurga kırığı riskini biraz yükseltebilir. Gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörlerinin genel kemik kırılması riskini %10-40 kadar arttırabileceğini düşündürmektedir. Bu artışın bir kısmı diğer risk faktörlerine bağlı olabilir. Osteoporoz riski bulunan hastalar, güncel klinik kılavuzlara göre tedavi almalıdır ve uygun düzeyde D vitamini ve kalsiyum almalıdırlar. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

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 ESOBLOK 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.

Diğer ilaçlarla etkileşim

Esomeprazolün atazanavir ile birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.5). Atazanavirin bir proton pompası inhibitörü ile kombinasyonunun birlikte kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda, yakın klinik izlem eşliğinde atazanavir dozu 400 mg'a 100 mg ritonavir ile arttırılabilir ancak 20 mg esomeprazol dozu aşılmamalıdır.

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

Ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar)

Eritema multiforme (EM), Stevens-Johnson sendromu (SJS), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) gibi yaşamı tehdit edebilen ciddi kutanöz advers reaksiyonlar (SCAR'lar), esomeprazol tedavisi ile ilişkili olarak çok seyrek bildirilmiştir.

Hastalar, şiddetli cilt reaksiyonları olan EM/SJS/TEN/DRESS'in belirti ve semptomları konusunda bilgilendirilmeli ve herhangi bir belirti veya semptom gözlemlendiğinde derhal doktorlardan tıbbi yardım almalıdır.

Şiddetli cilt reaksiyonlarının belirti ve semptomları ortaya çıkar çıkmaz esomeprazol tedavisine son verilmeli ve gerektiğinde ek tıbbi bakım/yakın izleme sağlanmalıdır.

EM/SJS/TEN/DRESS'li hastalarda tekrar tedaviye başlanmamalıdır.

Laboratuvar testleri etkileşimleri

Nöro-endokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler:

Artmış CgA (kromogranin A) düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış sonuçlara yol açabilir. Bu etkileşimi engellemek için esomeprazol tedavisi, CgA düzeyleri değerlendirilmeden en az 5 gün önce durdurulmalıdır (bkz. Bölüm 5.1). İlk ölçümden sonra CgA ve gastrin seviyeleri referans aralığına dönmüyorsa, ölçümler PPI tedavisinin kesilmesinden 14 gün sonra tekrarlanmalıdır. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuvarda yapılmalıdır.

Bu tıbbi ürün her flakonda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum içerir; yani aslında "sodyum içermez".

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Esomeprazolün diğer ilaçların farmakokinetiğine etkisi:

Proteaz inhibitörleri

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 CYP2C19 inhibisyonundan kaynaklıdır.

Atazanavir ve nelfinavir için omeprazol ile birlikte kullanıldıklarında azalmış serum seviyeleri bildirilmiştir ve eşzamanlı olarak kullanılmamaları tavsiye edilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde omeprazolün (günde bir kez 40 mg) atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ile birlikte kullanılması, atazanavir maruziyetinde önemli derecede azalma ile sonuçlanmıştır (EAA, C_{maks} ve C_{min} 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, ortalama nelfinavir EAA, C_{maks} ve C_{min} değerlerini %36-39 ve farmakolojik olarak aktif metabolit olan M8 için ortalama EAA, C_{maks} ve C_{min} değerleri %75-92 azalmıştır. Omeprazol ve esomeprazolün benzer farmakodinamik etkileri ve farmakokinetik özellikleri nedeniyle, esomeprazol ve atazanavirin birlikte uygulanması önerilmez (bkz. Bölüm 4.4). Ayrıca esomeprazol ve nelfinavirin birlikte uygulanması kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.3).
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. Günlük 20 mg esomeprazol ile tedavinin amprenavir maruziyeti (ritonavir ile birlikte veya değil) üzerinde bir etkisi yoktur. Günlük 40 mg omeprazol ile yapılan tedavinin lopinavir (eşlik eden ritonavir ile) maruziyeti üzerine etkisi yoktur.

Metotreksat

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

Takrolimus

Eş zamanlı olarak esomeprazol uygulamasının serum takrolimus düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir. Takrolimus konsantrasyonlarının ve böbrek fonksiyonunun (kreatinin klirensi) sıkı takibi yapılmalı ve gerekirse takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

Emilimi pH'a bağlı tıbbi ürünler

Esomeprazol ve diğer PPI'lerle tedavi esnasında azalan mide asiditesine bağlı olarak, absorbsiyonu gastrik asit salgısından etkilenen ilaçların emilimi azalabilir ya da artabilir. Mide içi asidini azaltan diğer ilaçlarla olduğu gibi, esomeprazol tedavisi 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 artırmaktadır (10 kişiden ikisinde %30'a kadar artırmıştır). Digoksin toksisitesi nadiren bildirilmiştir. Bununla birlikte, yaşlı hastalara yüksek dozlarda esomeprazol verildiğinde dikkatli olunmalıdır. Uygulama sonrasında digoksinin terapötik tıbbi ürün izlemesi güçlendirilmelidir.

CYP2C19 tarafından metabolize edilen ürünler
Esomeprazol, temel metabolize edici enzimi olan CYP2C19 enzimini inhibe eder. Bu nedenle, esomeprazol, diazepam, sitalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin gibi CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonu artabilir ve dozun azaltılması gerekebilir. Yüksek doz intravenöz rejimle (80 mg + 8 mg/saat) hiçbir *in vivo* etkileşim çalışması yapılmamıştır. Esomeprazolün CYP2C19 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünler üzerindeki etkisi bu rejim sırasında daha belirgin olabilir ve hastalar 3 günlük intravenöz tedavi sırasında yan etkiler açısından yakından izlenmelidir.

Diazepam
30 mg esomeprazolün birlikte oral uygulanması, CYP2C19 substratı olan diazepamın klirensinde %45'lik bir azalmayla sonuçlanmıştır.

Fenitoin
Epileptik hastalarda, 40 mg esomeprazol ve fenitoinin birlikte oral uygulaması fenitoinin çukur plazma düzeylerinde %13'lük bir artışla sonuçlanmıştır. Esomeprazol ile tedavi başlatıldığında veya sonlandırıldığında fenitoinin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi tavsiye edilmektedir.

Vorikonazol
Omeprazol (günde bir kez 40 mg), vorikonazol (bir CYP2C19 substratı) C_{maks} ve EAA_{τ} değerlerini sırasıyla %15 ve %41 arttırmıştır.

Silostazol
Hem omeprazol hem de esomeprazol CYP2C19 inhibitörü gibi davranır. Sağlıklı gönüllülere 40 mg omeprazol uygulanan bir çapraz çalışmada, silostazolün C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla %18 ve %26, aktif metabolitlerinden birinin değerleri sırasıyla %29 ve %69 artmıştır.

Sisaprid
Sağlıklı gönüllülerde, oral yoldan sisaprid ile 40 mg esomeprazol birlikte verildiğinde, sisapridin plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanda (EAA) %32 artış ve eliminasyon yarı ömründe ($t_{1/2}$) %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.

Varfarin
Varfarin kullanan hastalara, oral yoldan 40 mg esomeprazol verilen bir klinik çalışmada, 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 eş zamanlı esomeprazol kullanmaya başladığında ve esomeprazol tedavisi kesildiğinde varfarin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Klopidogrel
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 ile indüklenmiş) ile sonuçlanmıştır.

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, trombosit agregasyonu inhibisyonunun (ADP ile indüklenmiş) maksimum seviyeleri aynıdır.

Hem gözlemsel hem de klinik çalışmalardan esomeprazolün FK/FD etkileşiminin önemli kardiyovasküler olaylar açısından klinik sonuçlarına ilişkin tutarsız veriler bildirilmiştir. Önlem olarak, klopidogrel ile birlikte kullanılmaması tavsiye edilmelidir.

<u>Klinik olarak anlamlı etkileşimi olmayan araştırılmış tıbbi ürünler</u>
Amoksisilin ya da kinidin
Esomeprazolün amoksisilin ya da kinidinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak belirgin hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

Naproksen veya rofekoksib
Esomeprazol ile naproksen veya rofekoksibin birlikte uygulanmasını değerlendiren çalışmalar, kısa süreli çalışmalar sırasında klinik olarak anlamlı herhangi bir farmakokinetik etkileşimi tanımlamamıştır.

<u>Diğer ilaçların esomeprazol farmakokinetiği üzerindeki etkisi</u>
CYP2C19 ve/veya CPY3A4'ü inhibe eden tıbbi ürünler
Esomeprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Oral yoldan esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (500 mg günde iki kez), birlikte kullanıldığında,

esomeprazole maruziyeti (EAA) iki kat arttırmıştır. Esomeprazol ve CYP2C19 ve CYP3A4'ün kombine bir inhibitörünün birlikte kullanılması, esomeprazol etkisinin iki kattan fazla artmasına neden olabilir. CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü vorikonazol, omeprazol EAA_{τ} değerini %280 arttırmıştır. Bu durumların hiçbirinde esomeprazolün düzenli olarak doz ayarlaması gerekmemiştir. Bununla birlikte, şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda uzun süreli tedavi endike ise doz ayarlaması düşünülmelidir.
CYP2C19 ve/veya CYP3A4'ü indükleyen tıbbi ürünler
CYP2C19 veya CYP3A4 veya her ikisini indüklediği bilinen ilaçlar (rifampisin ve *St. John's wort* gibi), esomeprazolün metabolizmasını arttırarak esomeprazol serum düzeylerinin azalmasına neden olabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

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
Esomeprazolün gebelikte kullanımına 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 bir etki göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Rasemik karışım ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, doğum sırası ya da doğum sonrası gelişim üzerinde doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir. Ancak mutlaka gerekiyorsa gebe kadınlara bu ilacı verirken dikkatli olunmalıdır.

Gebe kadınlarda 300-1000 adet kullanım sonucu elde edilen veriler, esomeprazol ile ilişkili malformasyon veya fetal/neonatal toksisite göstermemektedir. Hayvanlarla yapılan çalışmalar üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir (bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi
Esomeprazolün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Yenidoğanlarda/bebeklerde esomeprazolün etkileri hakkında yeterli bilgi yoktur. Bu nedenle emzirme dönemlerinde ESOBLOK kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Esomeprazol rasemik karışımın oral uygulama ile verildiği hayvan çalışmaları, doğurganlık ile ilgili etki göstermemektedir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Esomeprazolün araç ve makine kullanımı üzerinde çok az etkisi vardır.
Sersemlik (yaygın olmayan) ve bulanık görme (seyrek) gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Etkilenen hastalar, araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

Baş ağrısı, karın ağrısı, ishal ve bulantı, klinik çalışmalarda (ve ayrıca pazarlama sonrası kullanımda) en sık bildirilen advers reaksiyonlar arasındadır. Ek olarak, farklı formülasyonlar, tedavi endikasyonları, yaş grupları ve hasta popülasyonları için güvenlilik profili benzerdir. Doza bağlı advers reaksiyonlar tespit edilmemiştir.

Advers reaksiyon listesi

Esomeprazol ile yapılan klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarının görülebildiği bildirilmiştir.
İstenmeyen etkiler aşağıdaki sıklık derecelerine göre sınıflandırılır:
Çok yaygın (≥1/10); yaygın (≥1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle sıklığı tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Seyrek:	Lökopeni, trombositopeni
Çok seyrek:	Agranülositoz, pansitopeni.

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Seyrek:	Hipersensitivite reaksiyonları örn. ateş, anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon /şok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan:	Periferal ödem
Seyrek:	Hiponatremi
Bilinmiyor:	Hipomagnezemi (bkz. Bölüm 4.4); şiddetli hipomagnezemi hipokalsemi ile ilişkili olabilir. Hipomagnezemi ayrıca hipokalemi ile ilişkili de olabilir.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın olmayan:	Uykusuzluk
Seyrek:	Ajitasyon, konfüzyon, depresyon
Çok seyrek:	Agresyon, halüsinasyonlar

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın:	Baş ağrısı
Yaygın olmayan:	Baş dönmesi (sersemleme), parestezi, somnolans
Seyrek:	Tat alma bozukluğu

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan:	Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan:	Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar

Seyrek:	Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-bilier 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. (bkz. Bölüm 5.3).

Yaygın olmayan:	Dermatit, prurit, döküntü, ürtiker
Seyrek:	Alopesi, fotosensitivite
Çok seyrek:	Eritema multiforme, Stevens-Johnson Sendromu, toksik epidermal nekroliz (TEN), eozinofili ve sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS)
Bilinmiyor:	Subakut kütanöz lupus eritematozus (bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku 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 (bazı hastalarda eşlik eden böbrek yetmezliği bildirilmiştir.)

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları
Seyrek: Yorgunluk, aşırı terlemenin artması
Özellikle yüksek dozlarda omeprazol (rasemat) intravenöz enjeksiyon uygulanan kritik hastaların izole vakalarında geri dönüşümsüz görme bozukluğu bildirilmiştir, ancak hiçbir nedensel ilişki saptanmamıştır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Pediyatrik popülasyon:
0 ila 18 yaş arasındaki pediyatrik hastalarda 4 gün boyunca tekrarlanan günlük tek doz intravenöz esomeprazol uygulamasının farmakokinetiğini değerlendirmek için randomize, açık etiketli, çok uluslu bir çalışma yapılmıştır (bkz. Bölüm 5.2). Güvenlilik değerlendirmesi için toplam 57 hasta (1-5 yaş grubunda 8 çocuk) çalışmaya dahil edilmiştir. Güvenlilik 16 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 kasıtlı 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. Belli bir antidot bilinmemektedir. Esomeprazol ileri derecede plazma proteinine bağlanır 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 grup: Sindirim sistemi ve metabolizma, asit ile ilgili hastalıklar için ilaçlar, peptik ülser ve gastro özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) için ilaçlar, 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. Omeprazolün, hem R hem de S izomerleri benzer farmakodinamik aktivite gösterir.

Etki mekanizması:
Esomeprazol, zayıf bir bazdır, parietal 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.

Farmakodinamik etkiler:
Esomeprazol, semptomatik gastro-özofajiyal reflü hastalarında beş gün boyunca oral yoldan 20 mg ve 40 mg dozlarda alındığında, 24 saat boyunca sırasıyla ortalama 13 ve 17 saat süre ile mide içi pH'ının 4'ün üstünde kalmasını sağlamıştır. 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'ın 4'ün ve 6'nın üzerinde olması, sırasıyla ortalama 21 saat ve 11-13 saat boyunca olmuştur.

Reflü özofajiti olan hastaların iyileşme oranı, 40 mg esomeprazol ile dört haftalık oral tedavi sonunda yaklaşık %78, sekiz hafta sonunda %93'tür.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada endoskopik olarak peptik ülser kanaması olduğu gösterilen, Forrest Ia, Ib, IIa veya IIb (sırasıyla %9, %43, %38 ve %10) olarak karakterize edilen hastalar, 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 devamlı olarak infüzyon uygulanmış veya 72 saat boyunca 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 intravenöz uygulanan hastalarda %5,9 olurken, buna kıyasla plasebo grubunda %10,3 olmuştur. Tedaviden 30 gün sonra tekrar kanama görülmesi esomeprazol uygulanan hastalarda %7,7'ye karşılık plasebo uygulanan grupta %13,6 olmuştur.

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. Mevcut yayınlanmış çalışmalarda, proton pompası inhibitörlerinin CgA ölçümlerinden 5 gün veya 2 hafta önce durdurulması önerilmektedir. Bu durum, PPI tedavisini takiben hatalı bir şekilde yükselebilecek CgA seviyelerinin referans aralığına dönmesini sağlamak içindir.
Esomeprazol ile uzun süreli tedavide, muhtemelen serum gastrin düzeylerindeki artışa bağlı olarak hem çocuklarda hem yetişkinlerde enterokromafin-benzeri hücrelerde (Enterochromaffin-like cells, ECL) artış görülmüştür. Bulguların klinik açıdan önemi yoktur.

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.

Pediyatrik popülasyon:
Plasebo kontrollü bir çalışmada (1-11 aylık 98 hasta) GÖRH bulgu ve semptomları olan hastalarda etkililik ve güvenlilik değerlendirilmiştir. 2 hafta boyunca günde bir kez 1 mg/kg esomeprazol oral yoldan verilmiş (açık etiket fazı) ve ekstra 4 hafta için 80 hasta daha (çift kör, tedavi sonlanım fazı) dahil edilmiştir. Semptom kötüleşmesi nedeniyle tedavinin kesilmesine kadar olan sürede esomeprazol ve plasebo arasında, primer sonlanım noktası açısından anlamlı bir fark bulunmamaktadır.

Plasebo kontrollü bir çalışmada (1 aylıktan küçük 52 hasta) GÖRH semptomları olan hastalarda etkililik ve güvenlilik değerlendirilmiştir. En az 10 gün boyunca oral yoldan günde bir kez 0,5 mg/kg esomeprazol uygulanmıştır. Esomeprazol ve plasebo arasında GÖRH semptomlarının görülme sıklığına dayanarak primer sonlanım noktasında anlamlı bir fark görülmemiştir.

Pediatrik çalışmalardan elde edilen sonuçlar ayrıca 1 aylıktan küçük ve 1 ila 11 aylık yeni doğan ve bebeklerde, 0,5 mg/kg ve 1 mg/kg esomeprazolün intra-özofageal pH<4 ile ortalama zaman yüzdesini azalttığını göstermektedir. Güvenlik profilinin yetişkinlerde 20 mg esomeprazol uygulaması sonrasındakine 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
Genel 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, 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 ve CYP3A4 plazmadaki temel metabolit olan esomeprazol sülfon oluşumundan sorumludur.

Eliminasyon:
Aşağıdaki parametreler temel olarak CYP2C19 enzimine (kapsamlı metabolizörler) sahip bireylerde farmakokinetiği yansıtmaktadır.

Total plazma klirensi tek dozdan sonra 17 L/saat ve tekrarlanan dozlardan sonra 9 L/saattir. Plazma yarılanma süresi, günde tek dozluk tekrarlanan uygulamalardan sonra yaklaşık 1,3 saattir.

Esomeprazol doz aralıklarında tamamen plazmadan uzaklaştırılır ve günde tek doz uygulamasında birikim eğilimi göstermez.

Esomeprazolün ana metabolitlerinin gastrik asit sekresyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktur.

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Toplam maruz kalma (EAA), esomeprazolün tekrarlanan uygulanmasıyla artar. Bu artış doza bağlıdır ve tekrarlı uygulamadan sonra doğrusal olmayan bir doz-EAA ilişkisi ile sonuçlanır. Zamana ve doza bağımlılık, ilk geçiş metabolizmasının ve muhtemelen CYP2C19 enziminin esomeprazol ve/veya sülfon metaboliti tarafından inhibisyonundan kaynaklanan sistemik klirensin azalmasına bağlıdır.

İntravenöz enjeksiyonlar olarak uygulanan 40 mg'lık tekrarlanan dozları takiben, ortalama pik plazma konsantrasyonu yaklaşık 13,6 mikromol/L'dir. Karşılık gelen oral dozlardan sonra ortalama pik plazma konsantrasyonu yaklaşık 4,6 mikromol/L'dir. İntravenöz uygulamadan sonra toplam maruziyette oral uygulamaya kıyasla daha küçük bir artış (yaklaşık %30 oranında) görülebilir. 30 dakikalık bir infüzyon (40 mg, 80 mg veya 120 mg) ve ardından 23,5 saat

boyunca sürekli infüzyon (4 mg/saat veya 8 mg/saat) olarak intravenöz esomeprazol uygulamasını takiben toplam maruziyette doza bağlı doğrusal bir artış vardır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel hasta grupları:

Yavaş metabolizörler

İnsan nüfusunun yaklaşık %2,9±1,5 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir, bunlara "zayıf metabolizörler" denir. Bu tür kişilerde esomeprazol, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile katalize edilir. Oral olarak günde tek doz 40 mg esomeprazolün tekrarlanan dozlarından sonra toplam maruziyet, zayıf metabolizörlerde, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (kapsamlı metabolizörler) yaklaşık %100 daha yüksektir. Ortalama doruk plazma konsantrasyonları %60 kadar artmıştır. Benzer farklılıklar intravenöz uygulamadan sonra da görülmüştür. Bu bulguların esomeprazolün pozolojisine etkisi yoktur.

Cinsiyet

Oral olarak tek dozluk 40 mg esomeprazol verilmesinden sonra toplam maruziyet, 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.

Karaciğer yetmezliği

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda esomeprazolün metabolizması bozulabilir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolik hız azalır ve esomeprazolün toplam maruziyeti 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.

Böbrek yetmezliği

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

Geriyatrik popülasyon

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

Pediyatrik popülasyon

Randomize, açık etiketli, çok uluslu, tekrarlayan doz çalışmasında, esomeprazol dört gün boyunca günde bir kez 3 dakikalık süreyle enjeksiyon olarak verilmiştir. Çalışmaya 0-18 yaş arası toplam 59 çocuk hasta dahil edilmiş, bunların 50'si (1-5 yaş arasında 7 çocuk) çalışmayı tamamlamış ve esomeprazolün farmakokinetiği açısından değerlendirilmiştir.

Aşağıdaki tablo pediyatrik hastalarda ve yetişkin sağlıklı bireylerde 3 dakikalık enjeksiyon olarak intravenöz uygulamayı takiben esomeprazole sistemik maruziyeti açıklamaktadır. Tablodaki değerler "geometrik ortalama" şeklinde yazılmıştır. Yetişkinler için 20 mg'lık doz 30 dakikalık bir infüzyon olarak verilmiştir. $C_{ss\text{-}maks}$ tüm pediyatrik gruplarda dozdan 5 dakika sonra, 40 mg doz uygulanan yetişkinlerde dozdan 7 dakika sonra ve 20 mg doz uygulanan yetişkinlerde infüzyonun durdurulmasından sonra ölçülmüştür.

Yaş grubu	**Doz grubu**	**EAA (mikromol*saat/L)**	**$C_{ss,\ maks}$ (mikromol/L)**
0-1 ay*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 ay*	1 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14)
1-5 yaş	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 yaş	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 yaş	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Yetişkinler	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)

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

**Biri muhtemelen CYP2C19 zayıf metabolizörü olan ve diğeri CYP3A4 inhibitörü ile birlikte tedavi edilen iki hasta hariç tutulmuştur.

Model bazlı tahminlere göre, esomeprazolün 10 dakika, 20 dakika ve 30 dakikalık intravenöz uygulamalarını takiben $C_{ss\text{-}maks}$, tüm yaş ve doz gruplarında ve dozun 3 dakikalık enjeksiyon olarak uygulandığı durumlarda sırasıyla ortalama %37 ila %49, %54 ila %66 ve %61 ila %72 oranında azalacağını göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite, karsinojenik potansiyel, üreme ve gelişme toksisitesi üzerine geleneksel çalışmalara dayanan klinik dışı veriler insanlar için özel bir tehlike ortaya koymamaktadır. Klinik çalışmalarda gözlenmeyen ancak hayvanlarda, klinik maruziyet seviyesine benzer uygulamalarda görülen ve klinik kullanımla ilişkili olabilecek advers etkiler aşağıdaki gibidir:

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 ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Disodyum EDTA
Sodyum hidroksit

6.2 Geçimsizlikler

Rekonstitüye çözeltinin degradasyonu büyük ölçüde pH'ya bağlıdır ve bu sebeple ürün sadece Bölüm 6.6'da intravenöz kullanım için belirtilen şekilde %0,9 sodyum klorür ile hazırlanmalıdır. Kullanıma hazırlanmış çözelti başka bir ilaçla karıştırılmamalı ve aynı infüzyon setinde başka bir ilaç ile birlikte verilmemelidir.

6.3 Raf ömrü

24 ay

Rekonstitüsyondan 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 altındaki oda sıcaklığında 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 25ºC'de 12 saat stabildir. Hazırlanmış solüsyon mikrobiyolojik açıdan hemen kullanılmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, ağzı gri renkli çentikli bromobütil kauçuk tıpa ve şeffaf flip off kapak ile kapatılmış 6 mL'lik şeffaf, renksiz Tip I cam flakon (1 adet)

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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

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

Enjeksiyon 40 mg
Enjeksiyonluk çözelti (8 mg/mL), esomeprazol 40 mg içeren flakona 5 mL %0,9 sodyum klorür çözeltisi (intravenöz kullanım için) ilave edilerek hazırlanır.

Hazırlanan enjeksiyonluk çözelti, berrak, renksiz ya da hafif sarı renklidir.

İnfüzyon 40 mg
İnfüzyon için çözelti, 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 çözelti, berrak, renksiz ya da hafif sarı renklidir.

İnfüzyon 80 mg
İnfüzyon için çözelti, esomeprazol 40 mg içeren iki flakon içeriğinin 100 mL'ye kadar %0,9 sodyum klorür (intravenöz kullanım için) içinde çözülmesi ile hazırlanır.

İnfüzyon için hazırlanan çözelti, berrak, renksiz ya da hafif sarı renklidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
DEVA Holding A.Ş.
Halkalı Merkez Mah. Basın Ekspres Cad.
No:1 34303 Küçükçekmece / İSTANBUL
Tel: 0212 692 92 92
Faks: 0212 697 00 24

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)
2014/897

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk Ruhsat Tarihi: 17.12.2014
Ruhsat Yenileme Tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ