

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEXİUM 10 mg oral süspansiyon için enterik kaplı granüller içeren şaşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her şaşede 10 mg esomeprazol bulunur (Magnezyum trihidrat şeklinde)

Yardımcı maddeler:

Her şaşede:

2,81 g anhidr glikoz ve

Sükroz içeren 7,4 mg şeker küreleri

bulunur.

Yardımcı maddelerin tam listesi için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral Süspansiyon İçin Enterik Kaplı Granüller

Tek dozluk şaşede: düzensiz şekilli, uçuk sarı renkli granüller ve beyaz-grimsi yuvarlak granüller.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

NEXİUM oral süspansiyon temel olarak, 1-11 yaş arası çocuklarda Gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) için endikedir.

Gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)

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

NEXİUM oral süspansiyon, dağılmış haldeki NEXİUM Enterik Kaplı Pellet Tablet'i yutma güçlüğü yaşayan hastalar tarafından da kullanılabilir. 12 yaş ve üzerindeki hastalarda endikasyonları için, NEXİUM Enterik Kaplı Pellet Tablet KÜB'ü referans alınır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Vücut ağırlığı ≥10 kg olan 1-11 yaş arası çocuklar:

Gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)

- Eroziv reflü özofajit'in tedavisinde

Vücut ağırlığı ≥10 kg - <20 kg: 8 hafta boyunca günde bir kez 10 mg uygulama

Vücut ağırlığı ≥20 kg: 8 hafta boyunca günde bir kez 10 mg veya 20 mg uygulama

-Nükslerin önlenmesi için iyileşmiş reflü özofajit'in uzun süreli idame tedavisinde:
Günde bir kez 10 mg

- Gastro-özofajiyal reflü hastalığının (GÖRH) semptomatik tedavisinde:
8 haftaya kadar günde bir kez 10 mg

1 mg/kg/gün'ün üzerindeki dozlar çalışılmamıştır.

Uygulama şekli:

10 mg doz için, 10 mg saşe içeriği 15 ml su içeren bir bardağa boşaltılır. 20 mg doz için iki 10 mg saşe içeriği 30 ml su içeren bir bardağa boşaltılır. Karbonatlı su kullanmayınız. Granüller dağılana kadar içeriği karıştırınız ve koyulaşması için birkaç dakika bekletiniz. Tekrar karıştırınız ve 30 dakika içinde içiniz. Tüm granülleri elde etmek için ½ bardak su ile çalkalayınız.

Nazogastrik veya gastrik tüpü olan hastalarda hazırlama ve uygulama talimatları için bkz. 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 (bkz. 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, maksimum 20 mg'lık NEXIUM dozu aşılmamalıdır (bkz. 5.2).

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki adolesanlar:

12 yaş ve üzerindeki hastalarda pozolojisi için, NEXIUM Enterik Kaplı Pellet Tablet KÜB'ü referans alınır.

1 yaşın altındaki çocuklar:

Mevcut veri olmadığından, NEXIUM 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Esomeprazol'e, substitüe benzimidazollere ya da formüldeki herhangi başka 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 kuşkulanan ya da tanısı konmuş mide ülseri vakalarında kötü huylu olma olasılığı ekarte edilmiş olmalıdır. Tedavi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir.

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

Kemik kırığı:

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporozla 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'larla 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 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 incelemelerle etkileşimler:

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) 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 vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuarda yapılmalıdır.

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

Bu tıbbi ürün sukroz ve glukoz içerir. Fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu ya da sukroz-izomaltaz yetmezliği gibi nadir kalıtsal problemleri olan hastalar bu ilacı kullanmamalıdır.

Esomeprazolün atazanavir ve nelfinavir ile eş zamanlı olarak kullanılmaması önerilmektedir (Bkz. 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Esomeprazol'un diğer ilaçların farmakokinetiğine etkisi :

pH'a bağlı absorpsiyon gösteren tıbbi ürünler

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 emilimi azalabilir ve digoksin emilimi artabilir.

Omeprazol (günlük 20 mg) ve digoksin ile birlikte tedavi sağlıklı kişilerde digoksinin biyoyaralanımını %10 artırır (10 kişiden ikisinde %30'a kadar artırmıştır).

CYP2C19 ile metabolize edilen 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 koagülasyon 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'un, 40 mg dozda sağlıklı gönüllülere verildiği bir çapraz kollu çalışmada, silositazolün Cmax ve EAA seviyelerini sırasıyla %18 ve %26 ve aktif metabolitlerinden birinin Cmax ve EAA seviyelerini sırasıyla %29 ve %69 artırmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde, sisaprid ile 40 mg esomeprazol birlikte verildiğinde, sisaprid'in EAA - Eğri altındaki alanı %32 artmış ve yarılanma zamanında ($t_{1/2}$) %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.

Omeprazolün bazı antiretroviral ilaçlar ile etkileştiği bildirilmiştir. Bildirilen bu etkileşimlerin 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 aracılığıyla. 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 ve atazanavir ve nelfinavir ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Esomeprazol'un amoksisilin ya da kinidinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak belirgin hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

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

Diğer ilaçların Esomeprazol'un farmakokinetiği üzerinde etkisi:

Esomeprazol CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (500 mg b.i.d), birlikte kullanıldığında, esomeprazol'un 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. Her iki durumda da esomeprazol dozunun düzenli olarak ayarlanması 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) (bakınız SDP Ek-1)

Esomeprazol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri sınırlıdır.

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

NEXIUM'un gebelikte kullanımı ile ilgili klinik veriler 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. Gebe kadınlara bu ilaç reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

NEXIUM'un 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.

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $<1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $<1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $<1/1.000$); 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: Aşırı duyarlılık reaksiyonları örn. anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon/şok

Metabolizma ve beslenme bozuklukları

Yaygın olmayan: Periferik 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 ve labirent 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

Hepatobilyer 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 üriner sistem hastalıkları

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları

Seyrek: Huzursuzluk, aşırı terleme

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne kadar doz aşımı ile ilgili deneyimler çok sınırlıdır. 280 mg doz ile görülen semptomlar; gastrointestinal semptomlar ve güçsüzlüktür. 80 mg'lık tek doz esomeprazol alımları olaysızdır. Belli bir antidot bilinmemektedir. Esomeprazol plazma proteinlerine yüksek derecede bağlandığından diyalizle vücuttan kolayca uzaklaştırılmaz. Her doz aşımında olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalıdır ve genel destekleyici önlemlerden yararlanılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörü

ATC kodu : A02B C05

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

Etki mekanizması ve yeri

Esomeprazol, zayıf bir bazdır, pariyetal hücre sekretuar kanalliküllerinin 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.

Gastrik asit salgısına etkisi

Esomeprazol 20 mg ve 40 mg oral yoldan alındıktan sonraki bir saat içinde etkisini gösterir. Günde bir defa 20 mg esomeprazol beş 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 20 mg ve 40 mg oral dozlarda alındığında, sırasıyla ortalama 13 ve 17 saat süre ile mide içi pH'nın 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.

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 NEXIUM verilmiştir. Tedaviden 7 ve 30 gün sonrasında tekrar kanama görülmesi sırasıyla NEXIUM 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 düzeyilerindeki 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 sekresyonu inhibisyonunun fizyolojik bir sonucu olarak 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 artırabilir.

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 ($p < 0.05$).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Esomeprazol aside dayanıksızdır ve bu nedenle ağız yolundan enterik kaplı granüller halinde alınır. İn vivo olarak R-izomer'e dönüşümü ihmal edilebilir düzeydedir. Esomeprazolün emilimi hızlıdır. Oral yoldan alındıktan sonra doruk plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşılır. 40 mg esomeprazol'un 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.

Dağılım:

Sağlıklı insanlarda dağılım hacmi yaklaşık 0.22 L/kg vücut ağırlığıdır. Esomeprazol plazma proteinlerine % 97 oranında bağlanır.

Yiyecekler esomeprazol'un emilimini hem geciktirir hem de azaltır, ancak bu durum esomeprazol'un mide asidine olan etkisini anlamlı düzeyde değiştirmez.

Biyotransformasyon:

Esomeprazol sitokrom P450 sistemi (CYP) ile tamamen metabolize olur. Esomeprazolün metabolizmasının büyük bir bölümü polimorfik CYP2C19'a bağlıdır ve CYP2C19 esomeprazolün, hidroksi ve desmetil metabolitlerinin oluşumundan sorumludur. Esomeprazolün 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 klenesi 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. Esomeprazolün farmakokinetiği günde iki defa 40 mg'lık doza kadar çalışılmıştır. Esomeprazolün tekrarlanan kullanımı ile plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanı (EAA) artırır. Bu artış doz ile bağlantılıdır ve tekrarlanan dozlardan sonra – EAA'de 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.

Atılım:

Esomeprazolün 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 grupları:

İnsan nüfusunun yaklaşık % 3 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir ve 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-Eğri altındaki alan, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (hızlı metabolizörler) %100 daha yüksektir. Ortalama zirve plazma konsantrasyonları %60 kadar artmıştır. Bu bulguların esomeprazol pozolojisi ile ilişkisi yoktur.

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

Tek dozluk 40 mg esomeprazol verilmesinden sonra eğri altındaki alan (EAA) kadınlarda erkeklerden yaklaşık %30 daha yüksektir. Tekrarlanan tek dozluk kullanımdan sonra cinsiyetler arasında fark görülmemiştir. Bu bulguların esomeprazol pozolojisi ile ilişkisi yoktur.

Organ fonksiyon bozukluğu:

Hafif ve orta derecede karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda esomeprazolün metabolizması bozulabilir. Şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda metabolizma hızı

azalır ve esomeprazol'un EAA-Eğri altındaki alanı iki kat artar. Bu nedenle ağır karaciğer disfonksiyonu 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'un 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 (t_{max}), her iki esomeprazol dozunda yetişkinlerden elde edilen değerlerle benzerdir.

1-11 yaş arasındaki çocuklar:

Tekrarlanan 10 mg'lık doz uygulamalarından sonra, toplam maruz kalma (EAA) 1-11 yaş aralığında benzerdir ve adolesanlar ile yetişkinlerde 20 mg dozla görülen maruz kalma ile benzerdir.

Tekrarlanan 20 mg esomeprazol doz uygulamasını takiben, 6-11 yaş arasında toplam maruz kalma (EAA) aynı doz ile adolesan ve yetişkinlerde görülenden daha fazladır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik öncesi destekleme çalışmaları, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi gibi konvansiyonel çalışmalara dayanarak, insanlar için hiçbir belirgin tehlike bildirmemektedir. Rasemik karışım ile sıçanlarda yapılan karsinogenisite 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.

Yetişkin hayvanlarla kıyaslandığında neonatal periyoddaki, emzirilme dönemindeki ve sütten kestikten sonraki dönemde ratlarda ve köpeklerde esomeprazol tedavisini takiben beklenmeyen bir toksisite ve/veya diğer etkilere rastlanmamıştır. Neonatal/juvenil hayvanların esomeprazol tedavisini takiben gastrik mukozadaki proliferatif değişikliklere daha duyarlı olduğuna dair bir bulgu yoktur. Bu sebeple, juvenil toksisite çalışmalarında pediyatrik popülasyona dair spesifik bir riske dair bulgu yoktur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Gliserol monostearat 40-55

Hidroksipropil selüloz

Hipromelloz

Magnezyum stearat

Metakrilik asit – etil akrilat kopolimeri (1:1)

Polisorbat 80

Şeker küreleri (sükroz ve mısır nişastası)

Talk

Trietil sitrat
Sitrik asit, susuz
Krospovidon
Glikoz, susuz
Hidroksipropil selüloz
Sarı demir oksit (renk E172)
Xanthan gum

6.2. Geçimsizlikler

Yoktur.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

10 mg'lık 28 saşe içeren karton kutu. Saşeler, granülleri nemden korumak için alüminyum folyodan yapılmıştır.

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

Kullanılmamış ürünler veya atık materyal "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

Nazogastrik veya gastrik tüpü olan hastalar için

1. 10 mg doz için 10 mg'lık saşe içeriği 15 ml su içeren şırıngaya eklenir.
2. 20 mg doz için iki 10 mg'lık saşe içeriği 30 ml su içeren şırıngaya eklenir.
3. Şırınga çalkalanır ve koyulaşması için birkaç dakika bekletilir.
4. Şırınga tekrar çalkalanır ve nazogastrik veya gastrik tüp içerisinden 30 dakika içinde enjekte edilir.
5. Şırınga tekrar 15 ml su ile doldurulur ve nazogastrik veya gastrik tüpteki kalıntılar mideye doğru yıkanır.

7. RUHSAT SAHİBİ

AstraZeneca İlaç San.ve Tic.Ltd.Şti.
Büyükdere Cad. Yapı Kredi Plaza, B Blok
Kat 4, Levent – İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

128/27

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 30 Haziran 2009

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

Sağlık Bakanlığı onay tarihi: