

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REFASTİL 40 mg İ.V. enjeksiyon ve infüzyon için toz içeren flakon

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Bir flakon, 40 mg esomeprazole eşdeğer 42,5 mg esomeprazol sodyum içerir.

Yardımcı madde(ler):

Bir flakonda;

Disodyum edetat.....1 mg

Sodyum hidroksit.....y.m.

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyon ve infüzyon için toz içeren flakon

Beyaz, beyazımsı, uniform poröz kek.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Yetişkinler

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

1-18 yaş arası çocuklar ve adolesanlar

Oral ilaç kullanımının uygun olmadığı aşağıdaki durumlarda gastrik sekresyon engelleyici tedavide kullanılır:

Erozif reflü özofajiti olan hastalarda gastro-özofajiyal reflü hastalığında (GÖRH) ve/veya reflünün şiddetli semptomlarında kullanılır.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Oral yoldan kullanımın mümkün olmadığı durumlarda gastrik sekresyonun engellemesi tedavisinde:

Oral yoldan tedavinin uygulanamadığı hastalar, parenteral olarak günde bir kez 20-40 mg REFASTİL 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 dakikalık bir süre içerisinde bolus infüzyon şeklinde uygulanmalı ve ardından 3 gün (72 saat) boyunca 8 mg/saat olacak şekilde devamlı intravenöz infüzyon 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 sürecek şekilde verilmelidir.

20 mg doz

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

İnfüzyon

40 mg doz

Hazırlanan çözelti intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika sürecek şekilde uygulanmalıdır.

20 mg doz

Hazırlanan çözeltinin yarısı intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika sürecek şekilde uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

80 mg bolus doz

Rekonstitüe çözelti devamlı bir intravenöz infüzyon halinde 30 dakika boyunca verilmelidir.

8 mg/saat doz

Hazırlanan çözelti devamlı bir 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 olmadığından, böyle hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

GÖRH: Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde 20 mg'lık doz aşılmamalıdır (Bkz. Bölüm 5.2).

Kanamalı ülserler: Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 80 mg'lık bolus başlangıç esomeprazol dozunu takiben, 71,5 saat boyunca 4 mg/saat hızla devamlı bir intravenöz infüzyon yeterli olabilir (Bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

1-18 yaş arası çocuklar ve adolesanlar:

Oral uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda gastrik sekresyonun engellenmesi tedavisinde:

Oral ilaç alımının mümkün olmadığı hastalara GÖRH için tüm tedavi periyodunun bir kısmı olarak günde bir kez parenteral tedavi uygulanabilir (Dozlar için aşağıdaki tabloya bakınız.).

Genellikle intravenöz tedavi süresi kısadır ve mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçilmelidir.

Esomeprazolün önerilen intravenöz dozları

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

Uygulama şekli:

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 sürecek şekilde verilmelidir.

20 mg doz

Hazırlanan çözeltinin (8 mg/ml) yarısı veya 2,5 ml'si intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakika sürecek şekilde uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

10 mg doz

Hazırlanan çözeltinin (8 mg/ml) 1,25 ml'si intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakika sürecek şekilde uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

İnfüzyon

40 mg doz

Hazırlanan çözelti intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika sürecek şekilde uygulanmalıdır.

20 mg doz

Hazırlanan çözeltinin yarısı intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika sürecek şekilde uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

10 mg doz

Hazırlanan çözeltinin dörtte biri intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakika sürecek şekilde uygulanmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

Aktif madde esomeprazole, benzimidazol benzerleri ya da formüldeki herhangi bir maddeye (Bkz. Bölüm 6.1) karşı aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Esomeprazol nelfinavir ile birlikte kullanılmamalıdır. (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Herhangi bir acil durum belirtisinde semptomda (ör. istenmeyen belirgin kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez ya da melena) ve kuşku edilen ya da tanısı konmuş mide ülseri (kötü huylu olma olasılığı bertaraf edilmelidir) vakalarında REFASTİL ile tedavi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir.

Gastrointestinal enfeksiyonlar

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

Vitamin B12 absorpsiyonu

Tüm asit baskılayıcı ilaçlarda olduğu gibi, esomeprazol, mide öz suyunda asit azlığı veya yokluğuna bağlı olarak vitamin B12 (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu durum uzun

sürelî tedavide, depolarında eksiklik olan veya düşük B12 emilimi riski bulunan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Hipomagnezemi

Esomeprazol gibi proton pompası inhibitörleri ile en az 3 ay süreyle tedavi edilen hastalarda ve çoğu olguda da bir yıl tedaviden sonra ciddi hipomagnezemi bildirilmiştir. Yorgunluk, tetani, deliryum, konvülsiyonlar, baş dönmesi ve ventriküler aritmi gibi hipomagnezeminin ciddi yan etkileri ortaya çıkabilir, ancak sinsi başlangıçlı olabilir ve gözden kaçabilirler. Etkilenen hastaların çoğunda, PPI tedavisinin kesilmesi ve magnezyum replasmanı sonrasında hipomagnezemi tablosu düzelmiştir. Sağlık mesleği mensupları, uzun süre tedavi alması beklenen ya da PPI'ları digoksin gibi ilaçlar ya da hipomagnezemiye neden olabilecek ilaçlarla (ör. diüretikler) birlikte alan hastalar için, PPI tedavisine başlamadan önce ve tedavi boyunca periyodik olarak magnezyum düzeylerini takip etmeyi düşünmelidir.

Kemik kırığı riski

Proton pompa inhibitörleri, özellikle yüksek dozlarda ve uzun sürelerde (> 1 yıl) kullanılırsa, ağırlıklı olarak yaşlılarda veya diğer belirlenmiş risk faktörlerinin varlığında kalça, bilek ve omurga kırığı riskini orta derecede artırabilir.

Gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörlerinin genel kırık riskini % 10-40 oranında artırabileceğini göstermektedir. Bu artışın bir kısmı diğer risk faktörlerinden kaynaklanıyor olabilir. Osteoporoz riski taşıyan hastalar, mevcut klinik kılavuzlara göre tedavi edilmeli ve yeterli miktarda D vitamini ve kalsiyum almalıdır.

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 REFASTİL 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 arttırmaktadır.

Diğer ilaçlarla etkileşim

Esomeprazolün atazanavir ile birlikte uygulanması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5). Atazanavirin bir proton pompası inhibitörü ile kombinasyonunun kaçınılmaz olduğuna karar verilirse,

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 omeprazol arasında etkileşim görülmüştür (Bkz. Bölüm 4.5). Bu etkileşimin klinik açıdan bağlantısı bilinmemektedir. Önlem olarak, esomeprazol ile klopidogrel'in birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Laboratuvar testleri etkileşimleri

Artmış CgA 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.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

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 eş zamanlı 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 azaltmıştır. 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 artmış serum seviyeleri (%80-100) bildirilmiştir. Günlük 20 mg esomeprazol ile tedavinin darunavir (ritonavir eşliğinde) ve amprenavir (ritonavir eşliğinde) maruziyeti üzerinde etkisi yoktur. Günlük 20 mg esomeprazol 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 ürünler

Esomeprazol ve diğer PPI'lerle tedavi esnasında azalan mide asiditesine bağlı olarak, absorpsiyonu 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 uygulaması CYP2C19 substratı olan diazepamının klerensinde %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_T 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 QT_c 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 dahil) 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 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.

Klinik olarak anlamlı etkileşimi olmayan araştırılmış tıbbi ürünler

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.

Diğer ilaçların esomeprazol farmakokinetiği üzerindeki etkisi

CYP2C19 ve/veya CYP3A4'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 artırmıştır. 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_T değerini % 280 artırmıştır. 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:

Veri yoktur.

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

Esomeprazol için insanlarda gebelikte kullanımına ilişkin yeterli 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. 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 ilaç verilirken dikkatli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği/Fertilite

Omeprazol 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. Baş dönmesi ve bulanık görme gibi advers reaksiyonlar yaygın olmayan sıklıkta bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Bu etkiler görüldüğünde 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 güvenlik profili benzerdir. Doza bağlı advers reaksiyonlar tanımlanmamıştır.

Advers reaksiyon listesi

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

İstenmeyen etkiler görölme sıklığına göre aşağıdaki gibi 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 lenf sistemi hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni.

Bağışıklık sistem hastalıkları

Seyrek: Hipersensitivite reaksiyonları ör. ateř, anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon/řok

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: Periferel 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 hastalıkları 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, gastrointestinal 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)

Bilinmiyor: Subakut kütanöz lupus eritematozus (Bkz. Bölüm 4.4)

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Kalça, el bileği veya 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 ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Seyrek: Yorgunluk, 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.). Güvenlik değerlendirmesi için toplam 57 hasta (1-5 yaş grubunda 8 çocuk) çalışmaya dahil edilmiştir. Güvenlilik sonuçları esomeprazolün bilinen güvenlilik profili ile uyumludur ve yeni bir güvenlilik uyarısı tanımlanmamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne kadar 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 protein bağımlıdır ve bu nedenle diyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. 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 özofajial 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, pariyetal hücre sekreter 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, sırasıyla ortalama 13 ve 17 saat süre ile mide içi pH'nın 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'nın 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'dür.

Randomize, çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada endoskopik olarak peptik ülser kanaması olduğu gösterilen, Forrest Ia, Ib, Ila veya I Ib (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 İ.V. 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. Yayımlanmış mevcut kanıtlara göre, bu engellemeden kaçınmak için CgA ölçümlerinden önce proton pompası inhibitörleri 5 gün ila iki hafta arasında geçici olarak durdurulmalıdır. 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 artış bildirilmiştir. Bu değişiklikler asit sekresyonunun inhibisyonu sonucu ortaya çıkan iyi huylu 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 hafifçe 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.

Pediyatrik 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. Güvenlilik profilinin yetişkinler ile benzer olduğu gözlenmiştir.

Uzun süreli PPI tedavisi gören pediyatrik (<1 ile 17 yaş arası) 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

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.

Eliminasyon:

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

Total plazma klerensi tek dozdan sonra yaklaşık 17 L/saat ve tekrarlanan dozlardan sonra yaklaşık 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 birikme eğilimi göstermez.

Esomeprazolün ana metabolitlerinin gastrik asit sekresyonu üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Oral olarak alınan esomeprazol dozunun % 80'i metabolitler olarak idrardan, geri kalanı feçesden 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 klerensin 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

Zayıf metabolizörler

İnsan nüfusunun yaklaşık % 2,9±1,5 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir, bunlara “zayıf metabolizör” denir. Bu tür kişilerde esomeprazol, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile katalize olabilir. 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 günde tek dozluk oral uygulamadan sonra cinsiyetler arasında fark görülmemiştir. Benzer farklılıklar intravenöz uygulamadan sonra da görülmüştür. Bu bulguların esomeprazolün pozolojisine etkisi yoktur.

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.

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 aşılınmamalıdır. 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.

Yaşlılar

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

Pediyatrik popülasyon

Randomize, açık etiketli, çok uluslu, tekrarlanan 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. $C_{ss,max}$, 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)	$C_{ss,max}$ (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/kg (n=7)	7,9 (2,9 – 16,6)	9,4 (4,4 – 17,2)
6-11 yaş	10 mg/kg (n=8)	6,9 (3,5 – 10,9)	5,6 (3,1 – 13,2)
	20 mg/kg (n=8)	14,4 (7,2 – 42,3)	8,8 (3,4 – 29,4)
	20 mg/kg (n=6)**	10,1 (7,2 – 13,7)	8,1 (3,4 – 29,4)
12-17 yaş	20 mg/kg (n=6)	8,1 (4,7 – 15,9)	7,1 (4,8 – 9)
	40 mg/kg (n=8)	17,6 (13,1 – 19,8)	10,5 (7,8 – 14,2)
Yetişkinler	20 mg/kg (n=22)	5,1 (1,5 – 11,8)	3,9 (1,5 – 6,7)
	40 mg/kg (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-max} , tüm yaş ve doz gruplarında dozun 3 dakikalık enjeksiyon olarak uygulandığı durumlarda sırasıyla ortalama %37 ila %49, %54 ila %66 ve %61 ila %72 azalacaktır.

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 karsinogenesis çalışmaları, 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 edetat

Sodyum hidroksit

Enjeksiyonluk su

6.2.Geçimsizlikler

Rekonstitue çözeltinin degradasyonu büyük ölçüde pH'ya bağlıdır ve bu sebeple ürün sadece "4.2. Pozoloji ve uygulama şekli" kısmında intravenöz kullanım için belirtilen şekilde % 0,9 sodyum klorür ile hazırlanmalıdır. Kullanıma hazırlanmış çözelti başka bir ilaçla karıştırılmamalı ve aynı infüzyon setinde başka bir ilaç ile birlikte verilmemelidir.

6.3.Raf ömrü

24 ay

Rekontitasyondan sonra raf ömrü:

Hazırlanmış çözelti, kimyasal ve fiziksel olarak 12 saat 25°C'de stabildir. Hazırlanmış çözelti mikrobiyolojik açıdan hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmadığı durumlarda, kullanım için hazırlanış çözeltinin saklama koşulları ve süresi kullanıcı sorumluluğundadır.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

REFASTİL İ.V. ışıktan korunması için dış ambalajı içinde saklanmalıdır.

Flakonlar kutusundan çıkarıldığında normal oda ışığında 24 saate kadar saklanabilir.

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

40 mg liyofilize toz içeren 5 ml kapasiteli 1 adet tip I, renksiz cam flakonda kullanıma sunulmaktadır.

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

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 5 ml %0,9 sodyum klorür (intravenöz kullanım için) içinde çözülmesi ile hazırlanır. Seyreltilen çözelti, daha sonra %0,9 sodyum klorür çözeltisi ile 100 ml'ye kadar seyreltilmelidir.

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.

Kullanılmamış olan ürünler ya da materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

VEM İLAÇ San. ve Tic. A.Ş

Maslak Mahallesi AOS 55. Sokak

42 Maslak A Blok Sit. No: 2/134

Sarıyer/İSTANBUL

8. RUHSAT NUMARASI

2014/3

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ