

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1.BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESOVİP 20/1680 mg toz içeren saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Esomeprazol magnezyum dihidrat	21,75 mg (20 mg esomeprazole eş değer)
Sodyum bikarbonat	1680,0 mg

Yardımcı maddeler:

Şeker	125,9 mg
-------	----------

Yardımcı maddeler için 6.1' e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Oral süspansiyon hazırlamak için toz içeren saşe

Beyazdan kirli beyaza dönük kristal toz görünümünde saşe.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Gastro-özofajiyal reflü hastalığında (GÖRH)

Semptomatik GÖRH

ESOVİP GÖRH ile ilişkili mide yanması ve diğer semptomların tedavisi için endikedir.

Eroziv özofajit

ESOVİP endoskopi ile tanısı konulmuş Eroziv özofajitin kısa süreli tedavisi (4-8 hafta) için endikedir.

İyileşmiş Eroziv özofajitin idame tedavisi

Nükslerin önlenmesi için, iyileşmiş reflü özofajitin uzun süreli idame tedavisinde endikedir.

Uygun bir antibiyotik kombinasyonu ile birlikte *Helicobacter pylori* eradikasyonunda ve

- *Helicobacter pylori* ile ilişkili duodenum ülserlerinin tedavisinde

- *Helicobacter pylori* ile ilişkili peptik ülserlerde nükslerin önlenmesinde endikedir.

Duodenal Ülser

ESOVİP aktif duodenal ülserin kısa süreli tedavisi için endikedir. Hastaların çoğu dört hafta içinde iyileşir. Bazı hastalar 4 hafta ek tedaviye ihtiyaç duyabilir.

Gastrik ülser

ESOVİP aktif benign gastrik ülserin kısa süreli tedavisi (4-8 hafta) için endikedir.

Kritik III hastalarında üst gastrointestinal kanama riskinin azaltılması

Kritik hastalarda üst gastrointestinal kanama riskinin azaltılmasında endikedir.

Zollinger Ellison Sendromu'nun tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki adolesanlar:

Gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)

-Eroziv reflü özofajit' in tedavisinde:

Dört hafta süreyle günde iki kere 1 saşe. İlk kürde tam iyileşme sağlanamayan ya da inatçı semptomları olan hastalarda 4 haftalık ek bir tedavi uygulanır.

-Nükslerin önlenmesi için iyileşmiş reflü özofajit' in uzun süreli idame tedavisinde:

Günde bir defa 1 saşe.

- Gastro-özofajiyal reflü hastalığının (GÖRH) semptomatik tedavisinde

Özofajiti olmayan hastalarda günde bir defa 1 saşe.

Dört hafta sonunda semptomlarda yeterli denetim sağlanamayan hastalarda ileri tetkiklerin yapılması önerilir. Semptomlar ortadan kalktıktan sonra, günde bir defa 1 saşe alınarak semptom kontrolü sağlanabilir. Yetişkinlerde ihtiyaç halinde, günde bir defa 1 saşe kullanılabilir. Gastrik ve duodenal ülser gelişme riski olan NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, semptom kontrolü için ihtiyaç halinde kullanım önerilmez.

Yetişkinler

Uygun bir antibiyotik kombinasyonu ile birlikte *Helicobacter pylori* eradikasyonunda ve

- Helicobacter pylori ile ilişkili duodenal ülserlerinin tedavisinde

- Helicobacter pylori ile ilişkili peptik ülserlerde nükslerin önlenmesinde

Her biri günde iki defa olmak üzere 7 gün süreyle; 20 mgesomeprazol içeren 1 ESOVİP saşe, 1000 mg amoksisilin ve 500 mg klaritromisin.

Gastrik ülser

Benign gastrik ülser tedavisinde 4-8 hafta boyunca günde iki kere 1 ESOVİP saşe.

Duodenal ülser

Aktif duodenal ülserin kısa süreli tedavisinde 4 hafta boyunca günde bir kere 1 ESOVİP saşe kullanımı önerilir. İlk kürde tam iyileşme sağlanamayan hastalarda 4 haftalık ek bir tedavi gerekebilir.

Kritik hastalarda üst gastrointestinal kanamanın azaltılması

Önerilen başlangıç dozu 40 mg esomeprazoldür (2 saşe). 6-8 saat sonra bu dozun ardından 40 mg (2 saşe) daha esomeprazol dozu alınmalıdır ve ardından 14 gün boyunca günde iki kere 1 ESOVİP saşe ile tedavi sürdürülmelidir.

Zollinger Ellison Sendromu tedavisinde

Önerilen başlangıç dozu günde iki defa 2 saşedir. Daha sonra doz hastaya göre ayarlanmalıdır ve tedaviye klinik olarak endike olduğu sürece devam edilir. Mevcut klinik verilere dayanılarak, hastaların çoğu günde 80-160 mg esomeprazol ile kontrol altına alınabilir. Günde 80 mg'ın üzerindeki dozlarda doz, günde iki kez olmak üzere bölünerek verilmelidir.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

ESOVİP saşe bir bardak suda karıştırılarak hazırlanmalı ve bekletilmeden içilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili yeterli deneyim olmadığından, böyle hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, 20 mg'lık doz aşılmamalıdır. İyileşmiş özofajitin idamesinde doz azaltılması düşünülmelidir.

Pediyatrik popülasyon:

12 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı ile ilgili veri olmadığından, ESOVİP 12 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

Geriyatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

4.3. Kontrendikasyonlar

ESOVİP içeriğindeki esomeprazol'e, benzimidazol türevlerine, sodyum bikarbonata ya da formüldeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

ESOVİP etken maddelerinden biri olan esomeprazol'ün atazanavir ve nelfinavir gibi ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

Konjestif kalp yetmezliğinde kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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 en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

Hipomagnezemi:

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

Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerde etkileşimler:

Gastrik asit düzeydeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (Cg A) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir.

Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine ara verilmeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler

yapılıyorsa (örn. monitörizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuarda yapılmalıdır.

Herhangi bir alarm yaratan semptomlarda (örn. belirgin, istenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez ya da melena) ve kuşku edilen ya da tanısı konmuş mide ülseri vakalarında kötü huylu olma olasılığı bertaraf edilmiş olmalıdır. Tedavi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir.

Uzun süre tedavi edilen hastalar (özellikle bir yıldan fazla) düzenli kontrol altında tutulmalıdır. İhtiyaç halinde esomeprazol alan hastalar, semptomlarının özelliklerinde değişiklik olursa hekimlerine başvurmalıdırlar. İhtiyaç halinde esomeprazol önerildiğinde, esomeprazol'un plazma konsantrasyonlarında dalgalanma nedeniyle, diğer ilaçlarla etkileşim göz önünde tutulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

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

Kardiyak hastalığı, hipertansiyonu, renal veya hepatik yetmezliği ve sodyum yasaklı diyetle olan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

ESOVİP'in içeriğindeki sodyum bikarbonattan dolayı Bartter sendromu, hipokalemi, hipokalsemi ve asit baz dengesi ile ilgili problemi olan hastalarda dikkatli olunmalıdır. Bikarbonatın kalsiyum veya süt ile uzun süreli olarak uygulanması süt-alkali sendromuna sebep olabilir.

Sodyum bikarbonatın kronik kullanımı sistemik alkalozaya yol açabilir ve artmış sodyum alımı ödem ve kilo artışına sebep olabilir.

Hasta bu ilacı kullanmadan önce başka ilaçlar kullanmaktaysa doktoru bu konuda bilgilendirmelidir.

Sodyum uyarısı

ESOVİP saşe her bir dozunda 20 mmol (460 mg) sodyum ihtiva eder. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

Şeker uyarısı

ESOVİP şaşeler şeker içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Esomeprazol'un diğer ilaçların farmakokinetiğine etkisi:

pH'ya bağımlı absorpsiyona sahip ilaçlar

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

CYP2C19 ile metabolize olan ilaçlar

Esomeprazol, baslıca metabolize edici enzimi olan CYP2C19 enzimini inhibe eder. Bir CYP2C19 substratı olan diazepam ile 30 mg esomeprazol birlikte alındıklarında, diazepam klerensinde %45 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşimin klinik açıdan bir önemi yoktur.

Epileptik hastalarda, fenitoin ve 40 mg esomeprazol birlikte alındığında fenitoinin çukur plazma düzeylerinde %13 artışa neden olmuştur, bu çalışmada doz ayarlaması gerekmemiştir.

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

Varfarin veya diğer kumarin 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 C_{maks} ve EAA seviyelerini sırasıyla % 18 ve % 26 ve aktif metabolitlerinden birinin C_{maks} ve EAA seviyelerini sırasıyla % 29 ve % 69 arttırmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde, sisaprid ile 40 mg esomeprazol birlikte verildiğinde, sisaprid' in EAA Eğri Altındaki Alanı % 32 artmış ve yarılanma zamanında ($t_{1/2}$) % 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 (bkz.4.4).

Omeprazolün bazı antiretroviral ilaçlar ile etkileştiği bildirilmiştir. Bildirilen bu etkileşmelerin klinik açıdan önemi ve ardında yatan mekanizmalar her zaman bilinmemektedir. Omeprazol ile tedavi sırasında artan mide pH'ı antiretroviral ilaçların emilimini etkileyebilir. Diğer bir olası etkileşim mekanizması CYP 2C19 aracılığıylaadır. 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 esomeprazol'ün benzer farmakokinetik etkileri ve farmakodinamik özelliklerinden dolayı, esomeprazol ile atazanavir ve nelfinavir gibi antiretroviral ilaçların birlikte kullanılması önerilmez.

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

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

Esomeprazol'ün farmakokinetiği üzerinde diğer ilaçların etkisi:

Esomeprazol CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (500 mg b.i.d), birlikte kullanıldığında, esomeprazol'ün eğri altında kalan alanı (EAA) iki kat artmıştır.

Esomeprazol ve CYP2C19 ve CYP3A4'ün vorikonazol gibi kombine bir inhibitörünün birlikte kullanılması, esomeprazolün etkisinin iki kattan fazla artmasına neden olabilir.

Bununla birlikte, Esomeprazol'ün dozunun ayarlanması her iki durumda da gerekmemiştir.

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

Sodyum bikarbonat:

Sodyum bikarbonat plazma ve idrarın alkalizasyonuna neden olabilir ve bundan dolayı birçok ilacın renal klerensini etkileyebilir.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi C'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

ESOVİP'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ve-veya/embriyonal/fetal gelişim/ve-veya doğum/ve-veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (bkz. Kısım 5.3) İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. ESOVİP gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi

ESOVİP gerekli olmadıkça gebelik süresince kullanılmamalıdır.

ESOVİP için gebelikte kullanımı ile ilgili yeterli klinik araştırma sınırlıdır. Rasemik karışım omeprazol ile yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarında malformasyon ya da fetotoksik etki görülmemiştir. Esomeprazol ile yapılan hayvan çalışmalarında embriyo/fetüs gelişiminde doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etki belirtilmemiştir. Rasemik karışım ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, doğum sırasında ya da doğum sonrası gelişim üzerinde zararlı etkiler göstermemiştir. Sodyum karbonat ile hayvan üreme çalışmaları yapılmamıştır. Aynı zamanda sodyum bikarbonatın hamile kadınlara veya üreme sonrasında uygulandığında zararlı etki yaratıp yaratmayacağı bilinmemektedir.

Laktasyon dönemi

ESOVİP'in anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren annelerde çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle emzirme dönemlerinde ESOVİP kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/ Fertilite

ESOVİP'in 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

ESOVİP'in etken maddelerinden biri olan esomeprazol ile yapılan klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarının görülebildiği bildirilmiştir. Ancak, hiçbiri doz ile bağlantılı bulunmamıştır. İstenmeyen etkiler görülme sıklığına göre sınıflandırılmıştır (yaygın $\geq 1/100$, $<1/10$; yaygın olmayan $\geq 1/1.000$, $<1/100$; seyrek $\geq 1/10.000$, $<1/1.000$; çok seyrek $<1/10.000$, bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor)).

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni

Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni.

İmmün sistem hastalıkları

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın olmayan: 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 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 idrar yolu hastalıkları

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit

Üreme sistemi ve meme hastalıkları

Çok seyrek: Jinekomasti

Genel

Seyrek: Yorgunluk, aşırı terlemenin artması

ESOVİP'in etken maddelerinden biri olan sodyum bikarbonat abdominal kramplara ve flatülansa sebep olabilir. Aşırı uygulama özellikle renal fonksiyon yetmezliği olan hastalarda metabolik alkalozaya yol açabilir.

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne kadar doz aşımı ile ilgili deneyimler çok sınırlıdır. ESOVİP'in etken maddelerinden biri olan esomeprazol'un 240 mg dozu ile görülen semptomları; gastrointestinal semptomlar ve

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

ESOVİP'in etken maddelerinden biri olan sodyum bikarbonatın aşırı miktarda kullanımı metabolik alkaloza sebep olabilir. Potasyum depleksiyonuna bağlı olarak dispepsi ve kas zayıflığı gelişebilir. Hiperkalsemik hastalarda tetani seyirmesi meydana gelebilir. ESOVİP içeriğindeki sodyum bikarbonattan kaynaklanan şiddetli doz aşımı konvülsiyonlar ve komaya neden olabilir. Tedavi sıvı ve elektrolit dengesinin uygun bir şekilde düzeltilmesini içerir ve aksi takdirde destekleyici ve semptomatiktir. Şiddetli doz aşımında antikonvülsan tedavisi gerekebilir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Esomeprazol:

ATC Kodu: A02BC

Farmakoterapötik grup: Proton Pompası İnhibitörleri

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 kanaliküllerinin asit ortamında aktif formuna çevrilir ve $H^+K^+ - ATPaz$ enzimini (asit pompası) inhibe eder ve böylece gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit sekresyonu inhibe edilir.

Mide asit salgısına etkisi:

Esomeprazol 20 mg ve 40 mg oral yoldan alındıktan sonraki bir saat içinde etkisini gösterir. Günde bir defa 20 mg esomeprazol 5 gün süreyle alındığında, pentagastrin ile uyarılan en yüksek asit salgılanma düzeyi ortalamasında, 5.günde ilaç alındıktan 6-7 saat sonra %90 azalma sağlanır. Esomeprazol, semptomatik gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) olanlarda beş gün boyunca 20 mg ve 40 mg dozlarda alındığında, sırasıyla ortalama 13 ve 17 saat süre ile mide içi pH'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.

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

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada 764 hastaya 80 mg bolusu takiben 71,5 saat boyunca devamlı olarak intravenöz infüzyon ve takiben 27 gün boyunca 40 mg oral ESOVİP verilmiştir. Tedaviden 7 ve 30 gün sonrasında tekrar kanama görülmesi sırasıyla ESOVİP 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 sekresyonunun inhibisyonu sonucu ortaya çıkan selim ve geri dönüşlü değişikliklerdir.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. Proton

pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini hafifçe arttırabilir.

Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar

5 kollu çapraz çalışmada, oral esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg ve rabeprazol 20 mg günde bir kez uygulanmış ve 24 saatlik intragastrik pH profili, 24 semptomatik GÖRH hastasında değerlendirilmiştir. 5. günde, intragastrik pH esomeprazol ile 15,3 saat, rabeprazol ile 13,3 saat, omeprazol ile 12,9 saat, lansoprazol ile 12,7 saat ve pantoprazol ile 11,2 saat süresince 4,0'ın üzerinde devam etmiştir (esomeprazol ve tüm diğer karşılaştırılanlar arasındaki farklar için $p \leq 0.001$). Esomeprazol aynı zamanda diğer proton pompası inhibitörlerine göre belirgin derecede yüksek yüzdede hastada 4,0'dan yüksek pH'yı sürdürmüştür ($p < 0.05$).

Sodyum bikarbonat:

ATC kodu: A02AH

Farmakoterapötik grup: Sodyum Bikarbonat İçeren Antasid Preparatları

Etki mekanizması ve yeri:

Sodyum bikarbonat oral yoldan verildiğinde sodyum klorür, karbon dioksit ve su oluşturarak midedeki hidroklorik asidi nötralize eder. Bikarbonat iyonlarının aşırısı ince bağırsaklardan absorbe edilir. Böylece, verilen sodyum bikarbonat'ın tümü ekstraselüler sıvıya geçerek hafif bir alkaloz meydana getirir. Bu durum böbrek fonksiyonu normal olan kimselerde böbreklerin işlevi sonucunda hızla normalize edilir. Sodyum bikarbonat intravenöz yoldan verildiğinde vücudun ekstraselüler tampon sisteminin (bikarbonat/karbonik asit tamponu) konjuge baz bölümünü oluşturan bikarbonat iyonlarına disosiyasyon olur. Bu nedenle sodyum bikarbonat verilmesi metabolik ve respiratuvar asidozu olan hastalarda asit-baz dengesini restore eder; ancak, sodyum bikarbonat kullanımına bağlı metabolik alkaloz gelişebilir.

Sodyum bikarbonat verilmesinden kaynaklanan aşırı bikarbonat iyonları idrarla elimine edilir ve idrarın alkalileşmesine neden olur. Bu alkalileşme belirli ilaçların, zehirlerin, zayıf asitlerin ve kan pigmentlerinin renal absorpsiyonunu azaltır ve klirenslerinin artmasına neden olur.

Randomize, iki yollu, çapraz geçişli olarak yapılan bir çalışmada tamponlanmış ezomeprazolün [TE] (enterik kaplı olmayan esomeprazol ile sodyum bikarbonat dış kaplama) etkinliği intravenöz

pantoprazol ile karşılaştırılmıştır. Randomize, iki yollu çapraz geçişli çalışma yapılmıştır. 10 sağlıklı gönüllü günde iki kere 40 mg TE veya 40 mg intravenöz pantoprazol bolusu almak üzere randomize edilmiştir. İntragastrik pH kablosuz pH radyotelemetri kapsülü ile ölçülmüştür. Dozlar arasında 2 haftalık arındırma periyodu olmuştur. TE ilk dozun ardından 2 dakikalık ortalama zamanda (aralık 1-5 dak) 6'dan fazla stabil pH sağlamıştır. İntragastrik Ph'ın 6'dan fazla olduğu ortalama % zaman pantoprazole kıyasla (%47 ve %18) 24 saattlik periyodun %96 ve %90'ı olmuştur. TE grubu için ortalama pH (6.2) pantaprazolden (4.6) daha yüksek olmuştur. TE uygulamadan dakikalar sonra 6'dan fazla pH sağlamıştır. Aynı dozlamada TE pantaprazole üstün olmuştur.

Banerjee ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada akut varis kaynaklı olmayan kanamaya sahip hastalarda tamponlanmış esomeprazol'un etkinliği araştırılmıştır. Önceden proton pompası inhibitörü geçmişi olmayan akut varis kaynaklı olmayan kanamaya sahip hastalar başarılı homoestazın ardından çalışmaya dahil edilmiştir. H.pylori pozitif olan hastalar çalışmanın dışında tutulmuştur. Hastalar çalışma boyunca aç karnına olarak günde iki kere TE almışlardır. 10 hasta çalışmayı tamamlamıştır. Ortalama 5 dakikada TE sabit 6 dan fazla pH'a ulaşmayı sağlamıştır. Sonuç olarak oral olarak uygulanan TE akut varis kaynaklı olmayan kanamaya sahip hastalarda ph>6 sağlamaktadır. Bu hastalarda kanamanın tekrarlanma oranları üzerinde etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim ve Dağılım:

Esomeprazol:

Esomeprazol aside dayanıksızdır ve bu nedenle ağız yolundan enterik kaplı granüller halinde alınır. İn vivo olarak R-izomer'e dönüşümü ihmal edilebilir düzeydedir. Esomeprazol'un Emilimi hızlıdır. Oral yoldan alındıktan sonra zirve 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. Sağlıklı insanlarda dağılım hacmi yaklaşık 0,22 l/kg'dır.

Esomeprazol plazma proteinlerine % 97 oranında bağlanır.

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

Sodyum bikarbonat:

Sodyum bikarbonat oral yoldan verildiğinde hızla absorbe olur ve kana bikarbonat ve sodyum iyonları halinde geçer

Metabolizma ve Atılım:

Esomeprazol:

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

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

Total plazma klerensi tek dozdan sonra 17 l/saat ve tekrarlanan dozlardan sonra 9 l/saattir. Plazma yarılanma süresi günde tek dozluk tekrarlanan dozlardan sonra 1,3 saattir.

Esomeprazol'ün tekrarlanan kullanımı ile plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanı (EAA) artar. Bu artış doz ile bağlantılıdır ve tekrarlanan dozlardan sonra EAA'da daha çok doz orantılı bir artışa neden olmaktadır. Zaman ve doz bağımlılığı, esomeprazol ve/veya sülfon metabolitinin CYP2C19 enzimini inhibe etmesi nedeni ile ilk geçiş metabolizması ve sistemik klerensteki azalmaya bağlı olabilir. Esomeprazol doz aralıklarında tamamen plazmadan uzaklaştırılır ve günde tek doz uygulamasında birikim eğilimi göstermez.

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

Sodyum bikarbonat:

Sodyum bikarbonat vücutta metabolize olmaz ve bikarbonat iyonları böbreklerde filtrasyona uğradıktan sonra reabsorbe edilirler

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel hasta gruplarında:

İnsan nüfusunun yaklaşık %3 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir, bunlara “yavaş metabolizörler” denir. Bu tür kişilerde esomeprazol, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile metabolize olabilir.

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

Bu bulguların esomeprazol’ün dozajına etkisi yoktur.

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

Organ fonksiyon bozukluğu:

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

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

Pediyatrik:

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

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

Rasemik karışım ile sıçanlarda yapılan 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.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Şeker

Sukraloz (E955)

Ksantan Zamkı (E415)

Titanyum Dioksit (E171)

Nane aroması

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3. Raf Ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C' nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

14 ve 28 saşe, Strip (PE/Alüminyum/PET (kuşe folyo)) ambalaj içinde kullanma talimatıyla beraber karton kutuda ambalajlanmıştır.

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

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Celtis İlaç San. ve Tic. A.Ş

Tozkoparan Mahallesi

General Ali Rıza Gürcan Cad.

Merter İş Merkezi Bağımsız Bölüm No:2/6

Güngören/İSTANBUL

Tel : 0 212 481 40 98

Faks : 0 212 481 40 98

E-posta : info@celtililac.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI(LARI)

246/19

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 22.11.2012

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLEME TARİHİ