KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
ESMARA 20 mg enterik kaplı pellet tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Her tablette: 20 mg esomeprazole eşdeğer 21,274 mg esomeprazol sodyum tuzu
Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Enterik kaplı pellet tablet
Mavi, oval, bikonveks film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar

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

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

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

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

Zollinger Ellison Sendromu'nun tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki adolesanlar

Gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)
-Eroziv reflü özofajitin tedavisinde :
Dört hafta süreyle günde bir defa 40 mg. İlk kürde tam iyileşme sağlanamayan ya da inatçı semptomları olan hastalarda 4 haftalık ek bir tedavi uygulanır.
-Nükslerin önlenmesi için iyileşmiş reflü özofajitin uzun süreli idame tedavisinde:
Günde bir defa 20 mg.

www.ilac101.com

- *Gastro-özofajiyal reflü hastalığının (GÖRH) semptomatik tedavisinde:*
Özofajiti olmayan hastalarda günde bir defa 20 mg.
Dört hafta sonunda semptomlarda yeterli denetim sağlanamayan hastalarda ileri tetkiklerin yapılması önerilir.Semptomlar ortadan kalktıktan sonra, günde bir defa 20 mg alınarak semptom kontrolü sağlanabilir. Yetişkinlerde ihtiyaç halinde, günde 20 mg'lık doz kullanılabilir. Gastrik ve duedonal ülser gelişme riski olan NSAİİ ile tedavi edilen hastalarda, semptom kontrolü için ihtiyaç halinde kullanım önerilmez.

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

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

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

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

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

Uygulama şekli:
Tabletler bütün olarak sıvı ile alınmalı, çiğnenmemeli ve ezilmemelidir.

Yutma güçlüğü olan hastalarda, tabletler yarım bardak su (karbonat iyonu içermeyen su) içinde çözülerek de alınabilir. Enterik kaplamanın çözülmesine neden olabileceğinden, başka bir sıvı kullanılmamalıdır.

Tabletler sıvı içinde çözülüp dağılana kadar karıştırılır. Hazırlanan karışım hemen veya 30 dakika içinde içilmelidir. Bardakta kalan kısım, yarım bardak su ile çalkalanarak tekrar içilir. Karışım içilirken pelletler ezilmemeli ve çiğnenmemelidir.

www.ilac101.com

Yutma fonksiyonu olmayan hastalara, tabletler karbonatsız suda çözündürüldükten sonra gastrik tüp ile uygulanabilir. Kullanılan şırınga ve tübün uygun olup olmadığı dikkatle kontrol edilmelidir. (Hazırlama ve uygulama talimatı için bkz.6.6).

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

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

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

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

Esomeprazol'ün atazanavir ve nelfinavir gibi ilaçlarla birlikte kullanılması önerilmez (Bkz. Bölüm 4.5).

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri
Herhangi bir alarm yaratan semptomda (örn. belirgin, istenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez ya da melena) ve kuşkulanılan ya da tanısı konmuş mide ülseri vakalarında kötü huylu olma olasılığı bertaraf edilmiş olmalıdır. ESMARA tedavisi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir.

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

İhtiyaç halinde kullanım
İhtiyaç halinde esomeprazol alan hastalar, semptomlarının özelliklerinde değişiklik olursa hekimlerine başvurmalıdırlar.
Helicobacter pylori eradikasyonu
Helicobacter pylori eradikasyonunda esomeprazol tedavisi önerildiğinde, üçlü tedavideki her bir bileşiğin diğer ilaçlarla etkileşmesi dikkate alınmalıdır. Klaritromisin, CYP3A4'ün güçlü bir inhibitörüdür. Bu nedenle sisaprid gibi CYP3A4 ile metabolize olan diğer ilaçları da üçlü tedavi ile birlikte kullanan hastalarda, klaritromisinin kontrendikasyonları ve etkileşmeleri göz önünde bulundurulmalıdır.

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

B12 vitaminin emilimi
Tüm asit baskılayıcı ilaçlarda olduğu gibi, esomeprazol, mide özsuyunda asit eksikliğine bağlı olarak vitamin B12 (siyanokobalamin) emilimini azaltabilir. Bu durum uzun süreli tedavide, depolarında eksiklik olan hastalarda veya B12 emilimi düşük olma riski bulunan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

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

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

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 ESMARA tedavisinin kesilmesini değerlendirmelidir. Daha önce bir proton pompa inhibitörü tedavisi sonrası subakut kütanöz lupus eritematozus gelişmiş olması, aynı durumun diğer proton pompa inhibitörleri ile de görülme riskini arttırır.

Diğer tıbbi ürünler ile kombinasyonlar
Esomeprazolün atazanavir ile eşzamanlı kullanımı önerilmemektedir (Bkz. Bölüm 4.5). Atazanavir ile proton pompası inhibitörünün birlikte kullanılmasının zorunlu olduğu durumlarda, dozun 400 mg atazanavire 100 mg ritonavir ile yükseltilmesi ve 20 mg esomeprazolün üzerine çıkılmaması, bununla birlikte yakın klinik izleme önerilmektedir.

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

www.ilac101.com

Laboratuvar testlerine olan etkisi
Kromogranin A (CgA) düzeyindeki artışlar nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış sonuçlara yol açabilir. Bunu önlemek amacıyla, CgA ölçümlerinden önce esomeprazol tedavisine geçici olarak, en az 5 gün süreyle ara verilmelidir (Bkz. Bölüm 5.1). Eğer ilk ölçüm sonrasında, CgA ve gastrik düzeyleri referans aralığa dönmediyse, ölçümler PPI tedavisinin durdurulmasından 14 gün sonra tekrar edilmelidir.

İhtiyaç halinde esomeprazol reçete edilirken, esomeprazolün plazma konsantrasyonlarındaki dalgalanma nedeniyle, diğer ilaçlarla etkileşim göz önünde bulundurulmalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Esomeprazol'un 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 antiretroviral ilaçların emilimini etkileyebilir. Diğer bir olası etkileşim mekanizması CYP 2C19 aracılığıyladır. Atazanavir ve nelfinavir gibi bazı antiretroviral ilaçlar için omeprazol ile birlikte kullanıldıklarında azalmış serum seviyeleri bildirilmiştir ve eşzamanlı olarak kullanılmamaları tavsiye edilmektedir. Sağlıklı gönüllülerde omeprazolün (günde 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 kullanılması, 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, nelfinavir ortalama EAA, C_{maks} ve C_{min} değerlerini %36-39 azaltmıştır ve farmakolojik olarak aktif metabolit olan M8 için ortalama EAA, C_{maks} ve C_{min} değerleri %75-92 azalmıştır. Omeprazol ile esomeprazolün benzer farmakokinetik etkileri ve farmakodinamik özelliklerinden dolayı, esomeprazol ile atazanavir ve nelfinavir gibi antiretroviral ilaçların birlikte kullanılması kontrendikedir.

Sakinavir için (ritonavir ile birlikte), omeprazol (günde 40 mg) ile birlikte kullanıldığında artmış serum seviyeleri (%80-100) bildirilmiştir. Günlük 20 mg omeprazol tedavisinin darunavir (ritonavir eşliğinde) ve amprenavir (ritonavir eşliğinde) maruziyeti üzerinde etkisi yoktur. Günde bir kez 20 mg esomeprazol tedavisinin amprenavir (ritonavir ile birlikte veya ritonavir olmaksızın) maruziyeti üzerinde etkisi olmamıştır. Günde bir kez 40 mg omeprazol tedavisinin lopinavir (ritonavir ile birlikte) maruziyeti üzerinde etkisi olmamıştır.

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

www.ilac101.com

Takrolimus
Esomeprazol ile eşzamanlı uygulanmasının takrolimus serum düzeylerini arttırdığı bildirilmiştir. Takrolimus konsantrasyonları ve böbrek fonksiyonları (kreatinin klirensi) daha yakından takip edilmelidir ve gerektiğinde, takrolimus dozu ayarlanmalıdır.

pH'ya bağımlı absorpsiyona sahip ilaçlar
Esomeprazol ve diğer PPI'ların mide asiditesini baskılamasına bağlı olarak, emilim mekanizması mide pH'ına bağlı ilaçların emilimi artabilir ya da azalabilir. Mide içi asidini azaltan diğer ilaçlarla olduğu gibi, esomeprazol ile tedavi 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 artırır (10 kişiden ikisinde %30'a kadar artırmıştır). Seyrek olarak digoksin toksisitesi bildirilmiştir. Ancak, yaşlı hastalara yüksek dozlarda esomeprazol verirken dikkatli olunmalıdır. Bu durumda, digoksinin terapötik ilaç izlemesi arttırılmalıdır.

CYP2C19 ile metabolize olan ilaçlar
Esomeprazol, başlıca metabolize edici enzimi olan CYP2C19 enzimini inhibe eder. Bu nedenle, esomeprazol, diazepam, sitalopram, imipramin, klomipramin, fenitoin, vb. CYP2C19 ile metabolize olan ilaçlarla kombine edildiğinde, bu ilaçların plazma konsantrasyonları artabilir ve dozun düşürülmesi gerekebilir. Bu durum, özellikle esomeprazol ihtiyaç halinde kullanım için reçete edilirken göz önünde bulundurulmalıdır.

Diazepam
Bir CYP2C19 substratı olan diazepam ile 30 mg esomeprazol birlikte alındıklarında, diazepam klerensinde %45 azalmaya neden olmuştur.

Fenitoin
Epileptik hastalarda, fenitoin ve 40 mg esomeprazol birlikte alındığında fenitoinin çukur plazma düzeylerinde %13 artışa neden olmuştur. Esomeprazol ile tedaviye başlanırken veya son verilirken, fenitoinin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

Vorikonazol
Omeprazol (günde bir kez 40 mg), vorikonazol (CYP2C19 substratı) için Cmax ve EAA_t değerlerini sırasıyla %15 ve %41 oranında arttırmıştır.

Silostazol
Hem omeprazol hem de esomeprazol CYP2C19 inhibitörleri olarak davranmaktadır. Omeprazolün, 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.

Sisaprid
Sağlıklı gönüllülerde, sisaprid ile 40 mg esomeprazol birlikte verildiğinde, sisapridin 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. Bölüm 4.4).

Varfarin
Varfarin kullanan hastalara, eşzamanlı olarak 40 mg esomeprazol verilen bir klinik çalışmada, koagülasyon zamanlarının 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.

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 platelet agregasyonu ortalama %14 azalmış bir maksimum inhibisyon (ADP dahil) ile sonuçlanmıştır.

Klopidogrel, 20 mg esomeprazol + 81 mg asetil salisilikasit (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, bu kişilerin platelet inhibisyonunun (ADP indüklenmiş) maksimum seviyeleri aynıdır.

Esomeprazolün önemli kardiyovasküler olaylar açısından PK/PD etkileşiminin klinik sonuçlarıyla ilgili olarak hem gözlemsel hem de klinik çalışmalardan alınan veriler tutarsızdır. Önlem olarak, klopidogrel ile birlikte kullanımından kaçınılmalıdır.

Araştırmalarda klinik olarak belirgin etkileşimi tespit edilmeyen ilaçlar
Amoksisilin ve kinidin
Esomeprazolün amoksisilin ya da kinidinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak belirgin bir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

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

Diğer ilaçların esomeprazolün farmakokinetiği üzerine etkisi:

CYP2C19 ve/veya CYP3A4'ü inhibe eden ilaçlar
Esomeprazol CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (500 mg b.i.d), birlikte kullanıldığında, esomeprazolün EAA'ı iki kat artmıştır. Esomeprazol ve CYP2C19 ve CYP3A4' ün kombine bir inhibitörünün birlikte kullanılması, esomeprazolün etkisinin iki kattan fazla artmasına neden olabilir. CYP2C19 ve CYP3A4 inhibitörü olan vorikonazol, omeprazolün EAA_{τ} değerini %280 oranında arttırmıştır. Bununla birlikte, esomeprazolün dozunun ayarlanması her iki durumda da gerekmemiştir. Ancak, ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda veya uzun süreli tedavi endikeyse doz ayarlaması düşünülmelidir.

www.ilac101.com

CYP2C19 ve/veya CYP3A4'ü indükleyen ilaçlar
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.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:
Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon
Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Kontraseptifler ile bir etkileşme beklenmemektedir.

Gebelik dönemi
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. Bölüm 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.
ESMARA'nın gebelikte kullanımı ile ilgiliklinik veriler sınırlıdır. Rasemik karışım omeprazol ile yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarında,maruziyet gerçekleşen çok sayıda gebelikte, malformasyon ya da fetotoksik etki görülmemiştir. Esomeprazol ile yapılan hayvan çalışmalarında embriyo/fetüs gelişiminde doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etki belirtilmemiştir. Rasemik karışım ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, doğum sırasında ya da doğum sonrası gelişim üzerinde zararlı etkiler göstermemiştir. Mutlaka gerekiyorsa gebe kadınlara bu ilacı verirken dikkatli olunmalıdır.

Gebe kadınlarda elde edilen orta miktarda veriler (gebelikte kullanıma ilişkin 300-1000 adet sonuç), esomeprazol ile ilişkili malformasyon veya fetal/neonatal toksisite göstermemektedir.

Hayvanlarla yapılan çalışmalar üreme toksisitesi açısından doğrudan veya dolaylı zararlı etkiler göstermemiştir (Bkz. Bölüm 5.3).

Laktasyon dönemi
Esomeprazolün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Esomeprazolün yeni doğanlar/bebekler üzerindeki etkilerine ilişkin bilgiler yetersizdir.Bu nedenle emzirme dönemlerinde esomeprazol kullanılmamalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite
Oral yolla uygulanan rasemik karışım omeprazol ile yapılan hayvan çalışmaları fertilite yönünden herhangi bir etkiye işaret etmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Esomeprazol, araç ve makine kullanımı üzerinde küçük bir etkiye sahiptir. Sersemlik (yaygın olmayan) ve bulanık görme (seyrek) gibi advers reaksiyonlar bildirilmiştir (Bkz. Bölüm 4.8). Etkilenen hastalar, araç veya makine kullanmamalıdır.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti
Klinik çalışmalarda (ve ayrıca pazarlama sonrası kullanımda) en yaygın olarak bildirilen yan etkiler; baş ağrısı, abdominal ağrı, diyare ve bulantı olmuştur. Buna ek olarak, farklı formülasyonlar, tedavi endikasyonları, yaş grupları ve hasta popülasyonları için güvenlilik profili benzerdir. Doza bağlı advers reaksiyon tespit edilmemiştir.

Esomeprazol ile yapılan klinik araştırmalarda ve pazarlama sonrası çalışmalarda aşağıdaki advers ilaç reaksiyonlarının görülebildiği bildirilmiştir. Ancak, hiçbiri doz ile bağlantılı bulunmamıştır. İstenmeyen etkiler görülme sıklığına göre sınıflandırılmıştır.

Yaygın (≥ 1/100, <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000, <1/100); seyrek (≥ 1/10.000, <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları
Seyrek: Lökopeni, trombositopeni
Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni.

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

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın olmayan: Periferal ödem
Seyrek: Hiponatremi
Çok seyrek : Hipomagnezemi (Bkz. Bölüm 4.4); şiddetli hipomagnezemi hipokalsemi ile ilişkilendirilebilir. Hipomagnezemi hipokalemi ile de ilişkilendirilebilir.

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

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

Göz hastalıktarı
Seyrek: Bulanık görme

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın olmayan: Vertigo

Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar
Seyrek: Bronkospazm

Gastrointestinal hastalıklar
Yaygın: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, şişkinlik, kusma/bulantı, fundik bez polipleri (benign)
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu
Seyrek: Stomatit, gastrointestinal kandidiyazis
Çok seyrek: Mikroskobik kolit

Hepatobilier 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 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 bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın olmayan: Kalça, el bileği, omurga kırığı (bkz. Bölüm 4.4)
Seyrek: Artralji, miyalji
Çok seyrek: Adale güçsüzlüğü

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Çok seyrek: İnterstisyel nefrit, bazı hastalarda aynı anda böbrek yetmezliği de bildirilmiştir.

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Çok seyrek: Jinekomasti

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Seyrek: Keyifsizlik, aşırı terlemenin artması

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

4.9.Doz aşımı ve tedavisi
Bugüne kadar doz aşımı ile ilgili deneyimler çok sınırlıdır. 280 mg doz ile görülen semptomlar; gastrointestinal semptomlar ve güçsüzlüktür. 80 mg'lık tek doz esomeprazol ile doz aşımı vakası görülmemiştir. Belli bir antidot bilinmemektedir. Esomeprazol plazma proteinlerine yüksek derecede bağlandığından diyalizle vücuttan uzaklaştırılamaz. Her doz aşımında olduğu gibi. tedavi semptomatik olmalıdır ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

www.ilac101.com

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER
5.1. Farmakodinamik Özellikler

Farmakoterapötik grup: Asitle ilgili bozukluklara yönelik ilaçlar, proton pompası inhibitörleri
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 sekretuvar kanaliküllerinin asit ortamında aktif formuna çevrilir ve H^+K^+ - ATPaz enzimini (asit pompası) inhibe eder ve böylece gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit sekresyonu inhibe edilir.

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

Esomeprazol, semptomatik gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH) olanlarda beş gün boyunca 20 mg ve 40 mg dozlarda alındığında, sırasıyla ortalama 13 ve 17 saat süre ile mide içi pH'ının 4'ün üstünde kalmasını sağlar. En az 8, 12 ve 16 saat süre ile mide içi pH'ı 4'ün üzerinde kalan hastaların oranı, esomeprazol 20 mg için sırasıyla %76, %54 ve %24 ve esomeprazol 40 mg için sırasıyla %97, %92 ve %56'dır.

Plazma konsantrasyonu için değişken parametre olarak EAA (Eğri altındaki alan) kullanıldığında asit sekresyonu inhibisyonu ile ilaca maruz kalma arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.
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, peptik ülser kanaması endoskopik olarak doğrulanmış ve Forrest Ia, Ib, IIa veya IIb (sırasıyla %9, %43, %38 ve %10) olarak karakterize edilmiş hastalar, esomeprazol infüzyonluk çözelti (n=375) veya plasebo (n=389) almak üzere randomize edilmişlerdir. Endoskopik hemostaz sonrasında hastalar 72 saat süreyle ya 30 dakikalık intravenöz infüzyon yoluyla 80 mg esomeprazol ve ardından sürekli infüzyon yoluyla saat başına 8 mg esomeprazol ya da plasebo almışlardır. İlk 72 saatlik sürenin ardından, hastaların hepsine 27 gün boyunca asit baskılaması için oral yolla açık etiketli 40 mg esomeprazol verilmiştir. 3 gün içerisinde tekrar kanama görülme oranı, esomeprazol ile tedavi edilen grupta %5,9, buna karşın plasebo grubunda %10,3 olmuştur.

www.ilac101.com

Tedaviden 30 gün sonra, esomeprazol ile tedavi edilen grupta tekrar kanama görülme oranı %7,7 iken bu oran plasebo ile tedavi edilen 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 araştırmalarda yanlış sonuçlara yol açabilir. Mevcut yayınlanmış çalışmalarda, proton pompası inhibitörlerinin CgA ölçümlerinden 5 gün veya 2 hafta önce durdurulması önerilmektedir. Bunun amacı, PPI tedavisi sırasında yapay bir şekilde artmış olabilecek olan CgA düzeylerinin referans aralığa geri dönmesine olanak sağlamaktır.

Esomeprazol ile uzun süreli tedavide, muhtemelen serum gastrin düzeylerindeki artışa bağlı olarak çocuklarda ve yetişkinlerde enterokromafin-benzeri hücrelerde (Enterochromaffin-like cells, ECL) artış görülmüştür. Söz konusu bulguların klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Asit salgılanmasını baskılayan uzun süreli tedaviler sırasında gastrik glandüler kistlerin görülme sıklığında bir miktar artış bildirilmiştir. Bu değişiklikler asit sekresyonunun inhibisyonunun fizyolojik bir 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 az da olsa arttırabilir.

Klinik etkililik
Aktik komperatör olarak ranitidin kullanılan iki çalışmada, COX-2 selektif olanlar da dâhil olmak üzere NSAİİ kullanan hastalarda, gastrik ülserlerin tedavisinde esomeprazol ranitidinden daha etkili bulunmuştur.

Aktif komperatör olarak plasebo kullanılan iki çalışmada, COX-2 selektif olanlar da dâhil olmak üzere NSAİİ kullanan hastalarda (60 yaşından büyük ve/veya ülser hikayesi olanlarda), gastrik ve duodenal ülserlerin önlenmesinde esomeprazol, plasebodan daha etkili bulunmuştur.

Pediyatrik popülasyon
Uzun süreli PPI tedavisi gören pediyatrik (<1 ile 17 yaş) GÖRH hastalarının yer aldığı bir çalışmada, çocukların %61'i klinik anlamlılığı bilinmeyen minör derecede ECL hücre hiperplazisi geliştirmiş olup, atrofik gastrit veya karsinoid tümör gelişimi olmamıştır.

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. Esomeprazol'ün emilimi hızlıdır. Oral yoldan alındıktan sonra zirve plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşılır.

40 mg esomeprazol'ün tek doz olarak verilmesinden sonra mutlak biyoyararlanımı % 64 olup, günde tek doz olarak düzenli kullanıldığında biyoyararlanımı % 89'a yükselir. Bu değerler 20 mg için sırasıyla % 50 ve % 68'dir. Yiyecekler esomeprazolün emilimini geciktirir ve azaltır. Ancak bu durum esomeprazolün mide asidine olan etkisini anlamlı düzeyde değiştirmez.

Dağılım:
Sağlıklı insanlarda, kararlı durumda, görünür dağılım hacmi yaklaşık 0,22 L /kg' dır. Esomeprazol plazma proteinlerine % 97 oranında bağlanır.

Biyotransformasyon:
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.

Eliminasyon:
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 doz aralarında 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.

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:
Esomeprazolün farmakokinetiği 40 mg günde iki defaya kadar olan dozlarda çalışılmıştır. EAA, tekrarlanan esomeprazol uygulaması ile artmaktadır. Bu artış doza bağlıdır ve tekrarlanan uygulama sonrasında EAA artışı doz ile orantılı olandan daha fazladır. Bu zamana ve doza bağımlılık muhtemelen CYP2C19 enziminin esomeprazol ve / veya sülfon metaboliti tarafından inhibisyonuna bağlı olarak ilk geçiş metabolizması ve sistemik klirenste bir azalma olmasına bağlıdır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Özel hasta gruplarında:

Yavaş metabolizörler
İnsan nüfusunun yaklaşık % 2,9±1 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, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (hızlı metabolizörler) %100 daha yüksektir. Ortalama zirve plazma konsantrasyonları %60 kadar artmıştır. Bu bulguların esomeprazol'ün dozajına etkisi yoktur.

Cinsiyet
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 esomeprazolün dozajına etkisi yoktur.

Karaciğer yetmezliği
Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda esomeprazolün metabolizması bozulabilir. Şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolizma hızı azalır ve esomeprazolün 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
Böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili çalışma yoktur. Böbreklerin, esomeprazolün kendisinden değil, metabolitlerinin atılımından sorumlu olmasından dolayı, böbrek yetmezliği olan hastalarda esomeprazol metabolizmasının değişmesi beklenmez.

Geriyatrik popülasyon
Esomeprazol'ün metabolizması yaşlılarda anlamlı bir değişiklik göstermez (71-80 yaş).

Pediyatrik popülasyon

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_{maks}), 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. Klinik çalışmalarda görülmeyen ancak hayvanlarda klinik maruziyet düzeylerine yakın ilaca maruziyet düzeylerinde görülen ve klinik kullanım açısından anlamlı olma olasılığı olan yan etkiler şu şekilde olmuştur:Rasemik karışım ile sıçanlarda yapılan karsinojenisite çalışmalarında, mide ECL-hücre hiperplazisi ve karsinoidler görülmüştür. Sıçanlarda görülen bu gastrik etkiler, gastrik asit oluşumunun azalmasına bağlı olan devamlı ve belirgin hipergastrinemi sonucu ortaya çıkmıştır ve sıçanların gastrik asit sekresyonu inhibitörleri ile uzun süreli tedavisinden sonra görülmektedir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER
6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Mikrokristalin selüloz küreleri
Hipromelloz
Talk
Titanyum dioksit
Gliserol monostearat
Polisorbat 80
Metakrilit asit etil akrilat kopolimer dispersiyonu
Trietil sitrat (E-1505)
Makrogol
Selüloz, mikrokristalin

Krospovidon (Tip A)
Sodyum stearil fumarat
Renk maddeleri: Opadry II açık mavi 85F30663 karışımı:
Polivinil alkol (kısmi hidrolize)
Titanyum dioksit
Makrogol/PEG 3350
Talk E-553b
FD&C Mavi #2/Indigo Karmin Alüminyum Lake (E-132)
Sarı demir oksit (E-172)

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.
Orijinal ambalajında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
Kutuda, Al/Al blisterde 14 veya 28 tablet.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller 'Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği' ve 'Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü yönetmelikleri'ne uygun olarak imha edilmelidir.

GASTRİK TÜP İLE UYGULAMA

1) Tablet uygun bir şırınga içine konur ve şırınga yaklaşık 25 mL su ve 5 mL hava ile doldurulur. Bazı tüplerde pelletlerin tıkanmaya neden olmaması için tabletlerin 50 mL su içinde çözülmesi gerekebilir.

2) Şırınga derhal yaklaşık 2 dakika süre ile çalkalanarak tabletin çözünmesi sağlanır.

3) Şırınga ucu yukarı gelecek şekilde tutularak tıkanıp tıkanmadığı kontrol edilir.

4) Şırınga, ucu yukarı pozisyonda iken tübe takılır.

5) Şırınga çalkalanır ve ucu aşağı pozisyona getirilerek tüp içine derhal 5-10 mL enjekte edilir. Şırınga ters çevrilir ve çalkalanır (şırınga ucunun tıkanmaması için şırınga ucu yukarı gelecek şekilde tutulmalıdır).

6) Şırınga ucu tekrar aşağı pozisyona getirilir ve hemen tübe 5-10 mL daha enjekte edilir. Bu işlem, şırınga iyice boşalana kadar tekrar edilir.
7) Şırınga 25 mL su ve 5 mL hava ile doldurulur. Şırınga içinde herhangi bir kalıntı kalmaması için gerekirse 5. adım tekrar edilir. Bazı tüpler için 50 mL su kullanılması gerekebilir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Pensa İlaç San.ve Tic. A.Ş.

Fulya Mah. Yeşil Çimen Sok.
Polat Tower 441-442
34394 Şişli –İstanbul
Tel : 0 212 266 74 75
Faks: 0 212 266 74 44

8.RUHSAT NUMARASI (LARI)
249 / 22

9.İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 15/03/2013
Ruhsat yenileme tarihi: 03/05/2018

10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ
.../.../...