

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ESOPRAL 40 mg kapsül

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Her bir kapsül

#### Etkin madde:

40 mg esomeprazol magnezyuma eşdeğer 43.506 mg esomeprazol magnezyum dihidrat içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Şeker kürecikleri (sukroz ve mısır nişastası)	19.000 mg
Ponceau 4R (E124)	0.0189 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Kapsül

Beyazımsı açık sarı pelletler içeren mor renkli, '2' numara sert jelatin kapsüldür.

### 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

ESOPRAL, 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 özofajit'in 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 özofajit'in uzun süreli idame tedavisinde:*

Günde bir defa 20 mg.

*- 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 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 mg ESOPRAL, 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.

### **ESOPRAL 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.

### **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:**

Sadece ağızdan kullanım içindir.

ESOPRAL bir bardak su ile oral yolla alınmalıdır. Kapsüller çiğnenmeden ya da emilmeden su ile yutulmalıdır.

**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.

**Pediyatrik popülasyon:**

*12 yaşın altındaki çocuklar:*

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

**Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

Esomeprazole, benzimidazol türevlerine ya da formüldeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Esomeprazolün atazanavir ve nelfinavir gibi ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır (Bkz. Bölüm 4.5).

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Herhangi bir endişe verici semptomda (örn. belirgin, istenmeyen kilo kaybı, tekrarlayan kusma, disfaji, hematemez ya da melena) ve kuşkulanan ya da tanısı konmuş mide ülseri vakalarında kötü huylu olma olasılığı bertaraf edilmiş olmalıdır. ESOPRAL 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 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 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 vitamininin emilimi

Tüm asit baskılayıcı ilaçlarda olduğu gibi, esomeprazol, mide özsuyunda asit azlığına veya 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'larla 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 ESOPRAL 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.

### 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).

Kapsül sukroz içerdiğinden nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glikoz-galaktoz malabsorbsiyon ya da sukraz-izomaltaz yetersizliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

Bu tıbbi ürün ponceau 4R ihtiva eder. Alerjik reaksiyonlara sebep olabilir.

#### **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 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. Sağlıklı gönüllülerde omeprazolün (günde 40 mg) atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg ile birlikte kullanılması, atazanavir maruziyetinde önemli derecede azalma ile sonuçlanmıştır (EAA, C<sub>maks</sub> ve C<sub>min</sub> 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<sub>maks</sub> ve C<sub>min</sub> değerlerini %36-39 azaltmıştır ve farmakolojik olarak aktif metabolit olan M8 için ortalama EAA, C<sub>maks</sub> ve C<sub>min</sub> 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.

### 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 artırılmalıdır.

### 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  $C_{max}$  ve  $EAA_{\tau}$  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 kumarin 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 klopidogrel 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 etkileşim 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<sub>r</sub> 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 ayarlanması düşünülmelidir.

##### 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.

Esomeprazolün gebelikte kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlıdır. Rasemik karışım omeprazol ile yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarda, 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  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ; 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 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: Periferik ödem

Seyrek: Hiponatremi

Bilinmiyor: Hipomagnezemi (Bkz. Bölüm 4.4); şiddetli hipomagnezemi hipokalsemi ile ilişkilendirilebilir. Hipomagnezemi hipokalsemi ile de ilişkilendirilebilir.

##### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Seyrek: Ajitasyon, konfüzyon, depresyon

Çok seyrek: Agresyon, halüsinasyonlar

##### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, parestezi, uykuya eğilim

Seyrek: Tat alma bozukluğu

##### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Bulanık görme

##### **Kulak ve iç kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

##### **Solunum, göğüs hastalıkları ve mediastinal hastalıkları**

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

### **Hepatobiliyer 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 sistemi, bağ dokusu 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, terlemenin artması

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların 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](http://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. 240 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.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

ATC Kodu: A02B C05

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörü

Esomeprazol, omeprazolün 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 sekreteruar 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'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.

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. 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 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 dâhil, 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. *In vivo* olarak R-izomer'e dönüşümü ihmal edilebilir düzeydedir. Esomeprazolün emilimi hızlıdır. Oral yoldan alındıktan sonra zirve plazma konsantrasyonuna yaklaşık 1-2 saat sonra ulaşılır.

40 mg esomeprazolün 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. Esomeprazolün metabolizmasının büyük bir bölümü polimorfik CYP2C19'a bağlıdır ve CYP2C19 esomeprazolün, hidroksi ve desmetil metabolitlerinin oluşumundan sorumludur. Esomeprazolün metabolizmasının geri kalanı başka bir spesifik izoform olan CYP3A4'e bağlıdır ve CYP3A4 plazmadaki temel metabolit olan esomeprazol sülfon oluşumundan sorumludur.

### 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.

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

### 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 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir, bunlara "yavaş metabolizörler" denir. Bu tür kişilerde esomeprazol, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile katalize edilir. 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 esomeprazolün 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

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

#### Pedivatrik 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, güvenlilik farmakolojisi, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksosite, karsinojenik potansiyel 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 karsinogenesis çalışmaları, 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 kürecikleri (sukroz ve mısır nişastası)

Hipromelloz 2910

Meglumin

Poloksamer 188

Metil alkol

Metilen klorür

Sodyum lauril sülfat

İzopropil alkol

Metakrilik asit kopolimer

Trietil sitrat

Gliseril monostearat

Talk

Sodyum hidroksit

Saf su

Jelatin (Sığır jelatini)

Eritrosin

Ponceau 4R (E124)

Patent blue V (E131)

Titanyum dioksit (E171)

## **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

## **6.3. Raf ömrü**

24 ay

## **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

Orijinal ambalajında saklayınız.

## **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, 14 ve 28 kapsül içeren PP kapaklı HDPE şişede.

## **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 Yönetmeliği'ne" uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Terra İlaç San. Tic. A.Ş.

İnkilap Mah. Küçüksu Cad. No:109 / C Blok

Ümraniye/İSTANBUL

## **8. RUHSAT NUMARASI**

2017/879

## **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 23.11.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**