

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

NEXIUM 10 mg oral süspansiyon için enterik kaplı granüller içeren saşede

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her saşede 10 mg esomeprazol bulunur (Magnezyum trihidrat şeklinde)

#### Yardımcı maddeler:

Her saşede:

2,81 g anhidr glikoz ve

Sükroz içeren 7,4 mg şeker küreleri bulunur.

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral Süspansiyon İçin Enterik Kaplı Granüller

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

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

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

#### Gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)

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

Ürünün tablet formunu yutma güçlüğü yaşayan yetişkinler ve 12 yaş ve üzerindeki ergenlerde endikasyonları aşağıdaki gibidir:

#### 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

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

**Zollinger Ellison Sendromu'nun tedavisinde endikedir.**

NEXIUM oral süspansiyon, dağılmış haldeki NEXIUM Enterik Kaplı Pellet Tablet'i yutma güçlüğü yaşayan hastalar tarafından da kullanılabilir.

**4.2. Pozoloji ve uygulama şekli**

**Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:**

**Vücut ağırlığı  $\geq 10$  kg olan 1-11 yaş arası çocuklar:**

**Gastro-özofajiyal reflü hastalığı (GÖRH)**

- *Eroziv reflü özofajit'in tedavisinde*

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

Vücut ağırlığı  $\geq 20$  kg: 8 hafta boyunca günde bir kez 10 mg veya 20 mg uygulama

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

Günde bir kez 10 mg

- *Gastro-özofajiyal reflü hastalığının (GÖRH) semptomatik tedavisinde:*

8 haftaya kadar günde bir kez 10 mg

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

**Ürünün tablet formunu yutma güçlüğü yaşayan 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 duodenum ülserlerinin tedavisinde
- *Helicobacter pylori* ile ilişkili peptik ülserlerde nükslerin önlenmesinde

Her biri günde iki defa olmak üzere 7 gün süreyle; 20 mg NEXIUM, 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.

### **NEXIUM 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 NEXIUM 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. NEXIUM 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 mgesomeprazol ile kontrol altına alınabilir. Günde 80 mg'in üzerindeki dozlarda doz, günde iki kez olmak üzere bölünerek verilmelidir.

### **Uygulama şekli:**

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

Nazogastrik veya gastrik tüpü olan hastalarda hazırlama ve uygulama talimatları için bkz. 6.6.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır böbrek yetmezliği olan hastalarla ilgili yeterli deneyim olmadığından, böyle hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır (bkz. 5.2).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan 12 yaş ve üzerindeki hastalarda, maksimum 20 mg'lık NEXIUM dozu aşılmamalıdır. 1-11 yaş arası ciddi karaciğer problemi olan çocuklarda, günlük 10 mg'lık maksimum doz aşılmamalıdır (bkz. 5.2).

### **1 yaşın altındaki çocuklar:**

Mevcut veri olmadığından, NEXIUM 1 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmamalıdır.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

Esomeprazol'e, substitüe benzimidazollere ya da formüldeki herhangi başka bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Esomeprazol atazanavir ve nelfinavir gibi ilaçlarla birlikte kullanılmamalıdır. (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 ekarte 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 tedavisi ile ilgili çocuklarda yapılmış bir çalışma yoktur, bu nedenle bu hasta grubunda kullanımı önerilmez.

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

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.

Tüm asit baskılayıcı ilaçlarda olduğu gibi, esomeprazol, hipo- veya 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.

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

Sağlıklı gönüllülerle yapılan çalışmalarda klopidoğrel (300 mg yükleme dozu/75 mg idame dozu) ile esomeprazol (oral yolla günde 40 mg) arasında farmakokinetik/farmakodinamik etkileşim görülmüştür. Bunun sonucunda, klopidoğrel aktif metabolitine maruziyet ortalama %40 azalmış ve platelet agregasyonu ortalama %14 azalmış bir maksimum inhibisyon (ADP dahil) ile sonuçlanmıştır. Bu veriye dayanarak, esomeprazol ve klopidoğrelin birlikte kullanımından kaçınılmalıdır. bkz. 4.5.

### Kemik kırığı:

Yayınlanmış çeşitli gözlemsel çalışmalar, proton pompası inhibitörü (PPI) tedavisinin, kalça, el bileği ya da omurgada osteoporozla ilgili kırık riskinde bir artışla ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Çoklu günlük dozlar ve uzun süreli PPI tedavisi (bir yıl ya da daha fazla) şeklinde tanımlanan yüksek doz alan hastalarda kırık riski artmıştır. Hastalar, tedavi edildikleri durum için uygun olan en düşük dozda ve en kısa süreli PPI tedavisini almalıdırlar.

### Hipomagnezemi:

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

### Nöroendokrin tümörler için yapılan incelemelerle etkileşimler:

Gastrik asit düzeyindeki ilaç kaynaklı azalmalara sekonder olarak serum kromogranin A (CgA) düzeyleri artmaktadır. Artmış CgA düzeyi nöroendokrin tümörler için yapılan tanı incelemelerinde yanlış pozitif sonuçlara yol açabilir. Uygulayıcılar CgA düzeylerini değerlendirmeden önce geçici olarak PPI tedavisine en az 5 gün boyunca ara vermeli ve eğer başlangıçtaki CgA düzeyleri yüksek ise testi tekrar etmelidirler. Eğer seri testler yapılıyorsa (örn. monitorizasyon için), testler arasındaki referans aralıkları değişebileceği için testler aynı laboratuarda yapılmalıdır.

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

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

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

İlaç etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.  
Esomeprazol'un diğer ilaçların farmakokinetikine etkisi:

pH'a 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 biyoyaralanımını %10 artırır (10 kişiden ikisinde %30'a kadar artırmıştır).

### *CYP2C19 ile metabolize edilen ilaçlar*

Esomeprazol, başlıca metabolize edici enzimi olan CYP2C19 enzimini inhibe eder. Bir CYP2C19 substratı olan diazepam ile 30 mg esomeprazol birlikte alındıklarında, diazepam klerensinde %45 azalmaya neden olmuştur. Bu etkileşimin klinik açıdan bir önemi yoktur. Epileptik hastalarda, fenitoin ve 40 mg esomeprazol birlikte alındığında fenitoinin çukur plazma düzeylerinde %13 artışa neden olmuştur, bu çalışmada doz ayarlaması gerekmemiştir.

Varfarin kullanan hastalara, 40 mg esomeprazol verilen bir klinik çalışmada, varfarinin daha az potent R-izomerinin çukur plazma konsantrasyonunda hafif bir yükselme olmasına karşın koagülasyon zamanının kabul edilen sınırlar içerisinde olduğu görülmüştür. Ancak pazarlama sonrası araştırmalarda, varfarin ve esomeprazol birlikte kullanıldığında klinik açıdan anlamlı INR (International Normalised Ratio) artışlarının olduğu az sayıda vaka bildirilmiştir. Varfarin veya diğer kümarin türevlerini kullanan hastalar birlikte esomeprazol kullanmaya başladığında ve esomeprazol tedavisi kesildiğinde varfarin plazma konsantrasyonlarının izlenmesi önerilmektedir.

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.

Birkaç gözlemsel çalışmanın sonuçları, artmış risk ile ilgili olarak tutarsızdır veya klopidogrel ile PPI birlikte kullanıldığında KV tromboembolik olay riskinde artış yoktur.

Klopidogrel, 20 mg esomeprazol + 81 mg ASA sabit doz kombinasyonu ile birlikte verildiğinde, sağlıklı gönüllülerde klopidogrelin tek başına kullanılmasına oranla klopidogrel aktif metabolitine yaklaşık %40 daha düşük maruziyet olmuştur. Ancak, klopidogrel ve klopidogrel + kombinasyon (esomeprazol + ASA) ürün gruplarında, muhtemelen düşük doz ASA'nın eşzamanlı kullanılmasına bağlı olarak, bu kişilerin platelet inhibisyonunun (ADP indüklenmiş) maksimum seviyeleri aynıdır.

Hem omeprazol hem de esomeprazol CYP 2C19 inhibitörleri olarak davranmaktadır. Omeprazol'un, 40 mg dozda sağlıklı gönüllülere verildiği bir çapraz kollu çalışmada, silositazolün Cmax ve EAA seviyelerini sırasıyla %18 ve %26 ve aktif metabolitlerinden birinin Cmax ve EAA seviyelerini sırasıyla %29 ve %69 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.

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

Omeprazolün bazı proteaz inhibitörleri ile etkileştiği bildirilmiştir. Bildirilen bu etkileşmelerin klinik açıdan önemi ve ardında yatan mekanizmalar her zaman bilinmemektedir. Omeprazol ile tedavi sırasında artan mide pH'ı proteaz inhibitörlerinin emilimini etkileyebilir. Diğer bir olası etkileşim mekanizması CYP 2C19 aracılığıdır. 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,  $C_{max}$  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 sonucu, nelfinavirin ortalama EAA,  $C_{max}$  ve  $C_{min}$  değerleri %36-39 ve farmakolojik olarak aktif metabolit olan M8'in ortalama EAA,  $C_{max}$  ve  $C_{min}$  değerleri %75-92 azalmıştır.

Sakinavir için (ritonavir ile birlikte), omeprazol (günde 40 mg) ile birlikte kullanıldığında (%80-100) gibi artmış serum seviyeleri bildirilmiştir. Günlük 20 mg esomeprazol ile tedavinin darunavir (ritonavir eşliğinde) ve amprenavir (ritonavir eşliğinde) maruziyeti üzerinde etkisi yoktur. Omeprazol ile birlikte verildiğinde serum seviyelerinin değişmeden aynı kaldığı bazı başka antiretroviral ilaçlar da mevcuttur. Omeprazol ile esomeprazolün benzer farmakokinetik etkileri ve farmakodinamik özelliklerinden dolayı, esomeprazol ile atazanavir ve nelfinavir gibi antiretroviral ilaçların birlikte kontrendikedir.

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

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

Eşzamanlı esomeprazol verilmesinin, serum takrolimus seviyelerini arttırdığı bildirilmiştir.

#### **Diğer ilaçların Esomeprazol'un farmakokinetiği üzerinde etkisi:**

Esomeprazol CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (500 mg b.i.d), birlikte kullanıldığında, esomeprazolün eğri altında kalan alanı (EAA) iki kat artmıştır. Esomeprazol ve CYP2C19 ve CYP3A4' ün vorikonazol gibi kombine bir inhibitörünün birlikte kullanılması, esomeprazolün etkisinin iki kattan fazla artmasına neden olabilir. Her iki durumda da esomeprazol dozunun düzenli olarak ayarlanması gerekmemiştir.

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

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: B

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**  
Oral 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 kısım 5.3).

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

NEXIUM'un gebelikte kullanımı ile ilgili klinik veriler sınırlıdır. Rasemik karışım omeprazol ile yapılan geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmalarında malformasyon ya da fetotoksik etki görülmemiştir. Esomeprazol ile yapılan hayvan çalışmalarında embriyo/fetüs gelişiminde doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etki belirtilmemiştir. Rasemik karışım ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, doğum sırasında ya da doğum sonrası gelişim üzerinde zararlı etkiler göstermemiştir. Gebe kadınlara bu ilaç reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

#### **Laktasyon dönemi**

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

#### **Üreme yeteneği/Fertilite**

NEXIUM'un üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi ile ilgili bilgi yoktur.

#### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

Araç ve makine kullanma üzerinde herhangi bir etki gözlenmemiştir.

#### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $<1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $<1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $<1/1.000$ ); çok seyrek ( $<1/10.000$ ); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **Kan ve lenfatik sistem hastalıkları**

Seyrek: Lökopeni, trombositopeni  
Çok seyrek: Agranülositoz, pansitopeni

#### **İmmün sistem hastalıkları**

Seyrek: Aşırı duyarlılık reaksiyonları örn. anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon/şok

#### **Metabolizma ve beslenme bozuklukları**

Yaygın olmayan: Periferik ödem  
Seyrek: Hiponatremi  
Bilinmiyor: Hipomagnezemi (bkz. Bölüm 4.4); ciddi 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 labirent hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

**Solunum, toraks ve mediasten hastalıkları**

Seyrek: Bronkospazm

**Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, şişkinlik, kusma/bulantı  
Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu  
Seyrek: Stomatit, gastrointestinal kandidiyazis  
Çok seyrek: 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 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**

Yaygın olmayan: Kalça, el bileği, omurga kırığı (bkz. Bölüm 4.4)  
Seyrek: Artralji, miyalji  
Çok seyrek: Adale güçsüzlüğü

**Böbrek ve üriner sistem hastalıkları**

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit

**Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Çok seyrek: Jinekomasti

**Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi durumları**

Seyrek: Huzursuzluk, aşırı terleme

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](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0800 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 alımları olaysızdır. Belli bir antidot bilinmemektedir. Esomeprazol plazma proteinlerine yüksek derecede bağlandığından diyalizle vücuttan kolayca uzaklaştırılmaz. Her doz aşımında olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalıdır ve genel destekleyici önlemlerden yararlanılmalıdır.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörü

ATC kodu : A02B C05

Esomeprazol, omeprazol'un S-izomridir ve mide asit sekresyonunu özgün bir etki mekanizmasıyla azaltır. Esomeprazol, parietal 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, parietal 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.

#### *Gastrik asit salgısına etkisi*

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

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

Plazma konsantrasyonu için değişken parametre olarak EAA (Eğri altındaki alan) kullanıldığında asit sekresyonu inhibisyonu ile ilaca maruz kalma arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

#### *Asit inhibisyonunun terapötik etkileri*

Reflü özofajiti olan hastaların iyileşme oranı, esomeprazol 40 mg ile dört hafta sonunda %78, sekiz hafta sonunda %93'dür.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir klinik çalışmada 764 hastaya 80 mg bolusu takiben 71.5 saat boyunca devamlı olarak intravenöz infüzyon ve takiben 27 gün boyunca 40 mg oral NEXIUM verilmiştir. Tedaviden 7 ve 30 gün sonrasında tekrar kanama görülmesi sırasıyla NEXIUM uygulanan hastalarda %7,2'ye karşılık plasebo uygulanan grupta %12,9 (p=0,0096) ve %7,7'ye karşılık %13,6 olmuştur.

#### *Asit sekresyonunun inhibisyonuna bağlı diğer etkiler*

Asit sekresyonunu inhibe eden ilaçlarla tedavi sırasında, asit sekresyonunun azalmasına bağlı olarak, serum gastrin düzeyi yükselir. Aynı zamanda azalan gastrik asiditeden dolayı kromogranin A (CgA) artar. Artan CgA düzeyi, nöroendokrin tümörler için araştırmaları engelleyebilir. Bu engellemeden kaçınmak için CgA ölçümlerinden önce esomeprazol tedavisi geçici olarak 5 gün durdurulmalıdır.

Esomeprazol ile uzun süreli tedavide, muhtemelen serum gastrin düzeylerindeki artışa bağlı olarak bazı hastalarda enterokromafin-benzeri hücrelerde (Enterochromaffin-like cells, ECL) artış görülmüştür.

Uzun süren tedaviler sırasında gastrik glandüler kistlerin görülme sıklığında bir miktar artış bildirilmiştir. Bu değişiklikler asit sekresyonu inhibisyonunun fizyolojik bir sonucu olarak ortaya çıkan selim ve geri dönüşlü değişikliklerdir.

Proton pompası inhibitörleri dahil, herhangi bir sebepten dolayı azalan gastrik asidite, gastrointestinal sistemde normal olarak var olan bakterilerin sayısında artışa neden olur. Proton pompası inhibitörleri ile tedavi, *Salmonella* ve *Campylobacter* ve muhtemelen ayrıca hastanede yatan hastalarda *Clostridium difficile* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini az da olsa 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'ı sürdürmüştür ( $p < 0.05$ ).

#### Pediyatrik popülasyon:

##### 1-11 yaş arasındaki çocuklar:

Çok merkezli bir paralel vaka çalışmasında, endoskopik olarak GÖRH kanıtlanmış 109 hasta (1 ila 11 yaş arası), güvenlilik ve tolerabiliteyi değerlendirmek amacıyla 8 haftaya kadar günde 1 kez Nexium ile tedavi edilmiştir. Hastanın ağırlığına göre kullanılacak doz aşağıdaki gibidir:

Ağırlık < 20 kg: günde bir kez 5 mg veya 10 mg esomeprazol ile tedavi

Ağırlık  $\geq$  20 kg: günde bir kez 10 mg veya 20 mg esomeprazol ile tedavi

Hastalar endoskopik olarak erozif özofajitin varlığı veya yokluğu konusunda karakterize edilmiştir. Elli üç hastada alt sınırdaki özofajit mevcuttur. 8 haftalık tedavi sonrasında takip

endoskopisi uygulanan 45 hastanın 42'sinin (%93,3), eroziv özofajiti tamamen iyileşmiştir (%88,9) veya iyiyeye gitmiştir (%4,4)

Güvenlilik profilinin yetişkinler ile benzer olduğu görülmüştür.

Uzun süreli PPI tedavisi alan GÖRH hastaları (<1 ila 17 yaş) ile düzenlenen bir çalışmada, çocukların %61'i klinik önemi bilinmeyen ve artofik gastrit veya karsinoid tümörler olmadan minör derecede ECL hücre hiperplazisi geliştirmiştir.

## **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 doruk 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.

#### Dağılım:

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

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

#### Biyotransformasyon:

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

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

Total plazma klenesi tek dozdan sonra 17 L/saat ve tekrarlanan dozlardan sonra 9 L/saattir. Plazma yarılanma süresi günde tek dozluk tekrarlanan dozlardan sonra 1.3 saattir. Esomeprazol'ün farmakokinetiği günde iki defa 40 mg'lık doza kadar çalışılmıştır. Esomeprazol'ün tekrarlanan kullanımı ile plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanı (EAA) artar. Bu artış doz ile bağlantılıdır ve tekrarlanan dozlardan sonra – EAA'de daha çok doz orantılı bir artışa neden olmaktadır. Zaman ve doz bağımlılığı, esomeprazol ve/veya sülfon metabolitinin CYP2C19 enzimini inhibe etmesi nedeni ile ilk geçiş metabolizması ve sistemik klerensteki azalmaya bağlı olabilir. Esomeprazol doz aralıklarında tamamen plazmadan uzaklaştırılır ve günde tek doz uygulamasında birikim eğilimi göstermez.

#### Atılım:

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

#### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

##### Özel hasta grupları:

İnsan nüfusunun yaklaşık % 3 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir ve bunlara "yavaş metabolizörler" denir. Bu tür kişilerde esomeprazol, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile metabolize olabilir. Bu kişilerde günde tek doz 40 mg esomeprazol tekrarlayan dozlarda EAA-Eğri altındaki alan, fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (hızlı metabolizörler) %100 daha yüksektir. Ortalama zirve plazma konsantrasyonları %60 kadar artmıştır. Bu bulguların esomeprazol pozolojisi ile ilişkisi yoktur.

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

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

##### Organ fonksiyon bozukluğu:

Hafif ve orta derecede karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda esomeprazol'un metabolizması bozulabilir. Şiddetli karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda metabolizma hızı azalır ve esomeprazol'un EAA-Eğri altındaki alanı iki kat artar. Bu nedenle ağır karaciğer disfonksiyonu olan hastalarda günde 20 mg doz aşılmamalıdır.

Günde tek doz kullanım sırasında esomeprazol ve metabolitlerinin birikim eğilimi görülmez.

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

##### Pediyatrik:

###### 12-18 yaş arasındaki adolesanlar:

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

###### 1-11 yaş arasındaki çocuklar:

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

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

#### **5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Klinik öncesi destekleme çalışmaları, tekrarlanan doz toksisitesi, genotoksisite ve üreme toksisitesi gibi konvansiyonel çalışmalara dayanarak, insanlar için hiçbir belirgin tehlike

bildirmemektedir. Rasemik karışım ile sıçanlarda yapılan karsinogenisite çalışmalarında, mide ECL-hücre hiperplazisi ve karsinoidler görülmüştür. Sıçanlarda görülen bu gastrik etkiler, gastrik asit oluşumunun azalmasına bağlı olan devamlı ve belirgin hipergastrinemi sonucu ortaya çıkmıştır ve sıçanların gastrik asit sekresyonu inhibitörleri ile uzun süreli tedavisinden sonra görülmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Gliserol monostearat 40-55

Hidroksipropil selüloz

Hipromelloz

Magnezyum stearat

Metakrilik asit – etil akrilat kopolimeri (1:1)

Polisorbat 80

Şeker küreleri (sükroz ve mısır nişastası)

Talk

Trietil sitrat

Sitrik asit, susuz

Krosprovidon

Glikoz, susuz

Hidroksipropil selüloz

Sarı demir oksit (renk E172)

Xanthan gum

### **6.2. Geçimsizlikler**

Yoktur.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

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

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

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

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

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

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

Nazogastrik veya gastrik tüpü olan hastalar için

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

**7. RUHSAT SAHİBİ**

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

**8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

128/27

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

İlk ruhsat tarihi: 30 Haziran 2009

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**