

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1-BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

REFASTİL 40 mg İ.V. Enjeksiyon ve İnfüzyon İçin Toz İçeren Flakon

### 2-KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Bir flakonda: 40 mg esomeprazole eşdeğer 42.5 mg esomeprazol sodyum içerir.

#### Yardımcı madde(ler):

Bir flakonda:

Disodyum edetat.....1.0 mg

Sodyum hidroksit.....0.8 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyon ve enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için toz.

Beyaz, beyazımsı liyofilize toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

REFASTİL enjeksiyon ve infüzyon, oral tedaviye alternatif olarak, oral yoldan tedavinin uygun olmadığı hastalarda aşağıdaki durumlarda endikedir:

#### Yetişkinler

- Özofajit ve/veya ağır reflü semptomlu hastalarda gastro-özofajiyal reflü hastalığında.
- NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrik ülserlerin tedavisinde.
- Risk altındaki hastalarda NSAİİ kullanımı ile ilişkili, gastrik ve duodenal ülserlerin önlenmesinde.

Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda terapötik endoskopi sonrası, hemostazın kısa süreli idamesinde ve tekrar kanamanın önlenmesinde endikedir.

#### 1-18 yaş arası çocuklar ve adolesanlar

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

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

## 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

#### Yetişkinler:

*Oral yoldan kullanımın mümkün olmadığı durumlarda gastrik sekresyonun engellemesi tedavisinde:*

Oral yoldan tedavinin uygulanamadığı hastalar, parenteral olarak günde bir kez 20-40 mg REFASTİL ile tedavi edilebilirler. Reflü özofajiti olan hastalar günde bir kez 40 mg ile tedavi edilmelidir. Reflü hastalığında semptomatik olarak tedavi edilen hastalar günde bir kez 20 mg ile tedavi edilmelidir. NSAİİ tedavisi ile ilişkili gastrik ülserlerin tedavisinde, mutad doz günde bir kez 20 mg'dır. Risk altındaki hastalarda, NSAİİ kullanımına bağlı gastrik ve duodenal ülserlerin önlenmesinde günde bir kez 20 mg kullanılmalıdır.

Genel olarak intravenöz yoldan tedavi süresi kısadır ve mümkün olan en kısa sürede oral tedaviye geçilmelidir.

*Hemostazın sağlanmasında ve gastrik ve duodenal ülserlerin tekrar kanamasının önlenmesinde:*

Akut kanamalı gastrik veya duodenal ülserli hastalarda terapötik endoskopi sonrasında, 80 mg, 30 dakikada bolus infüzyon şeklinde uygulanmalı ve ardından 3 gün (72 saat) boyunca 8 mg/saat olacak şekilde devamlı intravenöz infüzyon uygulanmalıdır.

Parenteral tedavi periyodunu, 4 hafta boyunca günde bir kez REFASTİL 40 mg tablet ile asit baskılanması tedavisi izlemelidir.

#### Uygulama şekli:

Rekonstitue çözeltinin hazırlanması için, bölüm 6.6'ya bakınız.

#### *Enjeksiyon*

##### 40 mg doz

Hazırlanan çözeltinin 5 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada verilmelidir.

##### 20 mg doz

20 mg'lık doz verilirken, hazırlanan çözeltinin 2.5 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada uygulanmalıdır. Kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

### *İnfüzyon*

#### 40 mg doz

Hazırlanan çözelti intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır.

#### 20 mg doz

Hazırlanan çözeltinin yarısı intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır. Kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

#### 80 mg bolus doz

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

#### 8 mg/saat doz

Rekonstitüe çözelti devamlı bir intravenöz infüzyon halinde 71,5 saat boyunca verilmelidir (hesaplanan infüzyon hızı 8 mg/saattir).

### **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 (Bölüm 5.2).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

**GÖRH:** Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda, günde 20 mg'lık doz aşılmamalıdır.

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

#### **Pediyatrik popülasyon:**

#### **Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi :**

1-18 yaş arası çocuklar ve adolesanlar:

*Oral uygulamanın mümkün olmadığı durumlarda gastrik sekresyonun engellenmesi tedavisinde:*

Oral ilaç alımını mümkün olmadığı hastalara GÖRH için tüm tedavi periyodunun bir kısmı olarak günde bir kez parenteral tedavi uygulanabilir (Aşağıdaki tabloda dozlara bakınız).

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

Esomeprazolün önerilen intravenöz dozları

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

#### **Uygulama şekli:**

Rekonstitue çözeltinin hazırlanması için, bölüm 6.6'ya bakınız.

#### *Enjeksiyon*

#### 40 mg doz

Hazırlanan çözeltinin 5 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada verilmelidir.

#### 20 mg doz

20 mg'lık doz verilirken, hazırlanan çözeltinin yarısı veya 2.5 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada uygulanmalıdır. Kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

#### 10 mg doz

Hazırlanan çözeltinin 1.25 ml'si (8 mg/ml) intravenöz enjeksiyon yoluyla en az 3 dakikada uygulanmalıdır. Kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

### *İnfüzyon*

#### 40 mg doz

Hazırlanan çözelti intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır.

#### 20 mg doz

Hazırlanan çözeltinin yarısı intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır. Kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

#### 10 mg doz

Hazırlanan çözeltinin dörtte biri intravenöz infüzyon yoluyla 10-30 dakikalık süre içinde uygulanmalıdır. Kullanılmamış çözelti atılmalıdır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlı hastalarda doz ayarlaması gerekmez.

### **4.3 Kontrendikasyonlar**

Aktif madde esomeprazol'e karşı, benzimidazol benzerleri ya da formüldeki herhangi bir maddeye aşırı duyarlılığı olanlarda kullanılmamalıdır.

Esomeprazolün 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 kuşkulanan ya da tanısı konmuş mide ülseri vakalarında kötü huylu olma olasılığı bertaraf edilmiş olmalıdır. REFASTİL ile tedavi, semptomları hafifleterek tanıyı geciktirebilir.

#### Kemik kırığı:

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

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

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

İlaç etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

### *Esomeprazolün diğer ilaçların farmakokinetiğine etkisi:*

Esomeprazol ile tedavi esnasında azalan mide asiditesine bağlı olarak, absorpsiyonu gastrik asit salgısından etkilenen ilaçların emilimi azalabilir ya da artabilir. Diğer asit salgısını azaltan ilaçlar ya da antasitlerin kullanılması sırasında olduğu gibi, esomeprazol tedavisi sırasında da, ketokonazolün ve itrakonazolün emilimi azalabilir ve digoksinin emilimi artabilir. Omeprazol (günlük 20 mg) ve digoksin ile birlikte tedavi sağlıklı kişilerde digoksinin biyoyararlanımını %10 artırır (10 kişiden ikisinden %30'a kadar artırmıştır).

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

Epileptik hastalarda, fenitoin ve oral yoldan 40 mg esomeprazolün birlikte alınması fenitoinin çukur plazma düzeylerinde % 13 artışa neden olmuştur, bu çalışmada doz ayarlamasına gerek duyulmamıştır.

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

Hem omeprazol hem de esomeprazol CYP 2C19 inhibitörü gibi davranır. 40 mg omeprazolün sağlıklı deneklere verildiği bir çapraz çalışmada, silostazolün  $C_{maks}$  ve EAA değerleri sırasıyla %18 ve %26 artmış, aktif metabolitlerinde birinin değerleri sırasıyla %29 ve %69 artmıştır.

Sağlıklı gönüllülerde, sisaprid ile oral yoldan 40 mg esomeprazol birlikte verildiğinde, sisapridin plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altındaki alanda (EAA) %32 artış ve eliminasyon ömründe ( $t_{1/2}$ ) %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.

Omeprazolün bazı antiretroviral ilaçlar ile etkileştiği bildirilmiştir. Bildirilen bu etkileşmelerin klinik açıdan önemi ve ardında yatan mekanizmalar her zaman bilinmemektedir. Omeprazol ile tedavi sırasında artan mide pH'ı antiretroviral ilaçların emilimini etkileyebilir. Diğer bir olası etkileşim mekanizması CYP 2C19 aracılığıyla. Atazanavir ve nelfinavir gibi bazı antiretroviral ilaçlar için omeprazol ile birlikte kullanıldıklarında azalmış serum seviyeleri bildirilmiştir ve eşzamanlı olarak kullanılmamaları tavsiye edilmektedir. Sakinavir gibi başka antiretroviral ilaçlar için artmış serum seviyeleri bildirilmiştir. Omeprazol ile birlikte verildiğinde serum seviyelerinin değişmeden aynı kaldığı bazı başka antiretroviral ilaçlar da mevcuttur. Omeprazol ile esomeprazolün benzer farmakokinetik etkileri ve farmakodinamik özelliklerinden dolayı,

esomeprazol ile atazanavir ve nelfinavir gibi antiretroviral ilaçların birlikte kullanılması önerilmez.

Esomeprazolün amoksisilin ya da kinidinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak belirgin hiçbir etkisi olmadığı gösterilmiştir.

*Esomeprazolün farmakokinetiği üzerinde diğer ilaçların etkisi:*

Esomeprazol, CYP2C19 ve CYP3A4 ile metabolize olur. Oral yoldan esomeprazol ve bir CYP3A4 inhibitörü olan klaritromisin (500 mg b.i.d), birlikte kullanıldığında, esomeprazolün EAA'sı iki kat artmıştır. Esomeprazol ve CYP2C19 ve CYP3A4'ün vorikonazol gibi kombine bir inhibitörünün birlikte kullanılması, esomeprazolün etkisinin iki kattan fazla artmasına neden olabilir. Bununla birlikte, Esomeprazolün dozunun ayarlanması her iki durumda da gerekmemiştir.

CYP2C19 veya CYP3A4 veya her ikisini indüklediği bilinen ilaçlar (rifampisin ve St John's wort gibi), esomeprazolün metabolizmasını 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)**

Esomeprazol için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik / embriyonik/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 verirken tedbirli olunmalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

Esomeprazol için insanlarda gebelikte kullanımına ilişkin klinik veriler sınırlıdır. Hayvan araştırmalarında esomeprazolün embriyo/fötus gelişiminde doğrudan ya da dolaylı zararlı bir etkisi belirtilmemiştir. Rasemik karışım ile yapılan hayvan çalışmaları, gebelik, doğum sırası



ya da doğum sonrası gelişim üzerinde zararlı etkiler göstermemiştir. Ancak mutlaka gerekiyorsa gebe kadınlara bu ilacı verirken dikkatli olunmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Esomeprazolün anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emziren annelerde çalışma yapılmamıştır. Bu nedenle emzirme dönemlerinde REFASTİL kullanılmamalıdır.

### **Üreme yeteneği/Fertilite**

Esomeprazolün üreme yeteneği/fertilite üzerine etkisi ile ilgili bilgi yoktur.

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

Araç ve makine kullanma üzerinde herhangi bir etkisi yoktur.

### **4.8. İstenmeyen etkiler**

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

İstenmeyen etkiler görülme sıklığına göre aşağıdaki gibi sınıflandırılmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $> 1/1.000$  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: Hipersensitivite reaksiyonları örn. Ateş, anjiyoödem, anafilaktik reaksiyon/şok

#### **Metabolizma ve beslenme hastalıkları**

Yaygın olmayan: Periferal ödem

Seyrek: Hiponatremi

Çok seyrek: Hipomagnezemi

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın olmayan: Uykusuzluk

Seyrek: Ajitasyon, konfüzyon, depresyon

Çok seyrek: Agresyon, halüsinasyonlar

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın: Baş ağrısı

Yaygın olmayan: Baş dönmesi, parestezi, uykuya eğilim

Seyrek: Tat alma bozukluğu

### **Göz hastalıkları**

Seyrek: Bulanık görme

### **Kulak hastalıkları**

Yaygın olmayan: Vertigo

### **Solunum, toraks ve mediasten hastalıkları**

Seyrek: Bronkospazm

### **Gastrointestinal hastalıklar**

Yaygın: Abdominal ağrı, konstipasyon, diyare, şişkinlik, kusma/bulantı

Yaygın olmayan: Ağız kuruluğu

Seyrek: Stomatit, gastrointestinal kandidiyazis

### **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: Uygulama bölgesi reaksiyonları

Uygulama bölgesi reaksiyonları asıl olarak 3 gün (72 saat) boyunca yüksek doza maruz kalma çalışmasında gözlenmiştir. Esomeprazol intravenöz formülasyonun klinik dışı programında

vaso-iritasyon göstergesi olmamıştır, ancak subkütan (paravenöz) enjeksiyon sonrasında enjeksiyon bölgesinde hafif bir doku enflamasyonu reaksiyonu görülmüştür. Klinik dışı bulgular klinik doku iritasyonunun bir bakıma konsantrasyon ile alakalı olduğunu göstermektedir.

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: Artralji, miyalji

Çok seyrek: Adale güçsüzlüğü

### **Böbrek ve üriner sistem hastalıkları**

Çok seyrek: İnterstisyel nefrit

### **Üreme sistemi ve meme hastalıkları**

Çok seyrek: Jinekomasti

### **Genel**

Seyrek: Yorgunluk, aşırı terlemenin artması

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

#### **Pediyatrik popülasyon**

Günde bir doz tekrarlanan intravenöz esomeprazol uygulamasının farmakokinetiğini değerlendirmek için yapılan randomize, açık etiketli, çok uluslu bir çalışmada, 0-18 yaş arası pediyatrik hastalarda esomeprazol iyi tolere edilmiştir (Bkz. Bölüm 5.2.). Güvenlilik sonuçları esomeprazolün bilinen güvenlilik profili ile uyumludur ve yeni bir güvenlilik uyarısı tanımlanmamıştır.

#### 4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Bugüne kadar doz aşımı ile ilgili deneyimler çok sınırlıdır. Oral yoldan verilen 280 mg doz ile görülen semptomlar; gastrointestinal semptomlar ve güçsüzlüktür. Oral yoldan uygulanan 80 mg'lık tek doz esomeprazol ve intravenöz yoldan 24 saat boyunca uygulanan 308 mg esomeprazol dozları ile doz aşımı vakası görülmemiştir. Belli bir antidot bilinmemektedir. Esomeprazol ileri derecede protein bağımlıdır ve bu nedenle diyalizle vücuttan uzaklaştırılmaz. Her doz aşımında olduğu gibi, tedavi semptomatik olmalıdır ve genel destekleyici önlemler kullanılmalıdır.

### 5.FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

#### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Proton pompası inhibitörü

ATC kodu: A02B C05

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 ve yeri:*

Esomeprazol, zayıf bir bazdır, pariyetal hücre sekretuar kanaliküllerinin asit ortamında yoğunlaşarak aktif hale gelir ve  $H^+ K^+ - ATPaz$  enzimini (asit pompası) inhibe eder ve böylece gerek bazal ve gerekse uyarılmış asit sekresyonu inhibe edilir.

#### *Mide asit salgısına etkisi:*

Esomeprazol, semptomatik gastro-özofajiyal reflü hastalarında beş gün boyunca oral yoldan 20 mg ve 40 mg dozlarda alındığında, sırasıyla ortalama 13 ve 17 saat süre ile mide içi pH'nın 4'ün üstünde kalmasını sağlar. Oral ya da intravenöz uygulamadan bağımsız olarak etki aynıdır.

Plazma konsantrasyonu için değişken parametre olarak EAA kullanıldığında, esomeprazol oral yoldan uygulandıktan sonra asit sekresyonu inhibisyonu ve aside maruz kalma arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

80 mg esomeprazolün 30 dakika boyunca bolus infüzyon halinde uygulanması, ve ardından 23,5 saat boyunca 8 mg/saat hızla devamlı intravenöz infüzyon verilmesi sırasında, sağlıklı gönüllülerde 24 saat boyunca intragastrik pH'ın 4'ün ve 6'nın üzerinde olması, sırasıyla ortalama 21 saat ve 11-13 saat boyunca olmuştur.

*Asit inhibisyonunun terapötik etkileri:*

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

Randomize, çift kör plasebo kontrollü klinik çalışmada endoskopik olarak peptik ülser kanaması olduğu gösterilen 764 hasta, esomeprazol infüzyonluk çözelti (n:375) veya plasebo (n:389) uygulanacak şekilde randomize edilmiştir. Endoskopik hemostazın ardından, hastalara intravenöz infüzyon yoluyla 30 dakika boyunca 80 mg esomeprazol verilmiş ve ardından saatte 8 mg olacak şekilde 72 saat boyunca devamlı olarak infüzyon veya plasebo uygulanmıştır. İlk 72 saatlik periyottan sonra, tüm hastalara asit baskılanması için 27 gün boyunca 40 mg oral esomeprazol verilmiştir. 3 gün içinde tekrar kanamanın oluşması esomeprazol i.v uygulanan hastalarda %5,9 olurken, buna kıyasla plasebo grubunda %10,3 olmuştur (p=0,0256). Tedaviden 7 ve 30 gün sonrasında tekrar kanama görülmesi sırasıyla esomeprazol uygulanan hastalarda %7,2'ye karşılık plasebo uygulanan grupta %12,9 (p=0,0096) ve %7,7'ye karşılık %13,6 (p=0,0092) 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.

Oral yoldan uygulanan esomeprazol ile uzun süreli tedavide, muhtemelen serum gastrin düzeyilerindeki artışa bağlı olarak bazı hastalarda enterokromafin-benzeri hücrelerde (Enterochromaffin-like cells, ECL) artış görülmüştür.

Asit sekresyonunu inhibe eden ilaçlarla uzun süren oral tedaviler sırasında gastrik glandüler kistlerin görülme sıklığında bir artış bildirilmiştir. Bu değişiklikler asit sekresyonunun inhibisyonu sonucu ortaya çıkan 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* gibi gastrointestinal enfeksiyonların riskini hafifçe arttırabilir.

#### *Karşılaştırmalı Klinik Çalışmalar*

5 kollu çapraz çalışmada, oral esomeprazol 40 mg, lansoprazol 30 mg, omeprazol 20 mg, pantoprazol 40 mg ve rabeprazol 20 mg günde bir kez uygulanmış ve 24 saatlik intragastrik pH profili, 24 semptomatik GÖRH hastasında değerlendirilmiştir. 5. günde, intragastrik pH esomeprazol ile 15.3 saat, rabeprazol ile 13.3 saat, omeprazol ile 12.9 saat, lansoprazol ile 12.7 saat ve pantoprazol ile 11.2 saat süresince 4.0'ın üzerinde devam etmiştir (esomeprazol ve tüm diğer karşılaştırılanlar arasındaki farklar için  $p \leq 0.001$ ). Esomeprazol aynı zamanda diğer proton pompası inhibitörlerine göre belirgin derecede yüksek yüzdede hastada 4.0'dan yüksek pH'yı sürdürmüştür ( $p < 0.05$ ).

#### **Pediyatrik popülasyon :**

1 aylıktan küçük ve 1 ila 11 aylık yeni doğanlarda esomeprazolün 0.5 mg/kg ve 1.0 mg/kg'lık tekrarlanan oral uygulamalarını takiben, intragastrik pH üzerindeki etkisi, başlangıçtan beri intragastrik pH'nın  $> 4$  olduğu yüzdede değişim ile açıklanan, yetişkinlerde 20 mg esomeprazol uygulaması sonrası gözlenenene benzerdir. İlaveten, 0.5 mg/kg ve 1.0 mg/kg esomeprazol 1 aylıktan küçük ve 1 ila 11 aylık yeni doğanlarda özofajiyal asit maruziyetinde belirgin azalma ile sonuçlanmıştır.

#### **5.2.Farmakokinetik özellikler**

##### Emilim:

İntravenöz enjeksiyon /infüzyon sonrasında absorpsiyon %100'dür.

##### Dağılım:

Sağlıklı insanlarda kararlı konsantrasyonda dağılım hacmi yaklaşık 0.22 L/kg'dır. Esomeprazol plazma proteinlerine % 97 oranında bağlanır.

### Metabolizma ve atılım:

Esomeprazol sitokrom P450 sistemi (CYP) ile tamamen metabolize olur. Metabolizmasının büyük bir bölümü, plazmadaki en önemli metaboliti olan hidroksi ve desmetil metabolitlerinin oluşumundan sorumlu olan polimorfik CYP2C19'a bağlıdır. Geri kalan bölüm, plazmadaki temel metabolit olan esomeprazol sülfonun oluşmasını sağlayan başka bir izoform olan CYP3A4'e bağlıdır.

Aşağıdaki parametreler CYP2C19 enziminin fonksiyonel 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 uygulamalardan sonra 1.3 saattir. Esomeprazolün tekrarlanan kullanımı ile plazma konsantrasyonu-zaman eğrisi altında kalan alanı artar. Bu artış doz ile bağlantılıdır ve tekrarlanan dozlardan sonra doz – EAA ilişkisi doğrusal değildir. 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 birikme eğilimi göstermez.

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

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

İnsan nüfusunun yaklaşık % 3 kadarında CYP2C19 enzimi fonksiyonel değildir, bunlara "yavaş metabolizörler" denir. Bu tür kişilerde esomeprazol, muhtemelen temel olarak CYP3A4 ile katalize olabilir. Oral olarak günde tek doz 40 mg esomeprazolün tekrarlanan dozlarından sonra plazma konsantrasyonu-EAA, yavaş metabolizörlerde fonksiyonel CYP2C19 enzimine sahip olanlardan (hızlı metabolizörler) yaklaşık % 100 daha yüksektir. Ortalama doruk plazma konsantrasyonları % 60 kadar artmıştır. Benzer farklılıklar intravenöz uygulamadan sonra da görülmüştür. Bu bulguların esomeprazolün pozolojisine etkisi yoktur.

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

Oral olarak tek dozluk 40 mg esomeprazol verilmesinden sonra eğri altındaki alan, kadınlarda erkeklerden yaklaşık % 30 daha yüksektir. Tekrarlanan tek dozluk kullanımdan sonra cinsiyetler arasında fark görülmemiştir. Benzer farklılıklar intravenöz uygulamadan sonra da görülmüştür. Bu bulguların esomeprazolün pozolojisine etkisi yoktur.

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

Hafif ve orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda esomeprazolün metabolizması bozulabilir. Ağır karaciğer yetmezliği olan hastalarda metabolik hız azalır ve esomeprazolün sistemik yararlanımı iki misli artar. Bu nedenle ağır karaciğer yetmezliği olan GÖRH hastalarında günde 20 mg'lık doz aşılmamalıdır. Kanamalı ülseri ve ciddi karaciğer yetmezliği olan hastalarda, başlangıç olarak 80 mg bir bolus doz verilmesi, ardından maksimum devamlı intravenöz infüzyon halinde 4 mg/saat'lik hızla 71.5 saat boyunca uygulama yapılması yeterli olabilir. Günde tek doz kullanım sırasında esomeprazol ve metabolitleri birikme eğilimi göstermez.

#### Pediyatrik popülasyon

Randomize, açık etiketli, çok uluslu, tekrarlayan doz çalışmasında, esomeprazolün farmakokinetiğini değerlendirmek için 0-18 yaş arası 50 pediyatrik hastaya günde bir kez 3 dakikalık enjeksiyon şeklinde esomeprazol verilmiştir.

0 ila 1 aylık hastalarda\* esomeprazolün 0.5 mg/kg intravenöz uygulamasından sonra gözlenen esomeprazol maruziyeti, 1 ila 11 aylık hastalarda 1.0 mg/kg ile gözlenenden daha düşüktür, fakat 1 ila 5 yaş arası 10 mg ile gözlenene, 6 ila 11 yaş arası 10 mg ile gözlenene ve 12 ila 18 yaş arası 20 mg ile gözlenene benzerdir. Bu dozlar ile maruziyet düzeyleri, yetişkinlerde 20 mg ile gözlenenden daha yüksek fakat 40 mg esomeprazol intravenöz uygulaması ile gözlenenden daha düşüktür. 1 ila 11 aylık çocuklarda 1.0 mg/kg, 6 ila 11 yaş arası çocuklarda 20 mg, 12 ila 18 yaş arası adolesanlarda 40 mg intravenöz esomeprazol uygulaması sonrası gözlenen esomeprazol maruziyeti, yetişkinlerde 40 mg intravenöz esomeprazol uygulaması sonrası gözlenene benzer bulunmuştur.



Model bazlı tahminlere göre, esomeprazolün 10 dakika, 20 dakika ve 30 dakikalık intravenöz uygulamalarını takiben C<sub>ss</sub>-max, tüm yaş gruplarında ve doz gruplarında dozun 3 dakikalık enjeksiyon olarak uygulandığı durumlarda sırasıyla ortalama %37 ila %49, %54 ila %66 ve %61 ila %72 azalacaktır.

\* 0 ila 1 aylık yaş grubundaki bir hasta, düzeltilmiş yaşı ile >32 haftalık ve < 44 haftalık olarak tanımlanmıştır, burada düzeltilmiş yaş gestasyonel yaş ile doğduktan sonraki haftaların toplamıdır. 1 ila 11 ay arası yaş grubunda bir hastanın da düzeltilmiş yaşı > 44 tam haftadır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Klinik öncesi çalışmaları, tek ve tekrarlanan doz toksisitesi, embriyo-föetal toksisite ve mutajenisite çalışmalarına dayanarak, insanlar için belirgin herhangi bir tehlike bildirmemektedir. Oral çalışmalarda olduğu gibi, hayvanlara esomeprazolün tekrarlanan intravenöz uygulamaları az ve hafif etkilerle sonuçlanmıştır. Fakat, çok yüksek intravenöz dozlar, ara sıra non spesifik ve kısa ömürlü SSS belirtilerini kapsayan akut toksik cevaba neden olmuştur. Bu etkinin esomeprazol EAA değerinden ziyade C<sub>max</sub> ile ilgili olduğu değerlendirilmektedir. İnsanlarda 40 mg esomeprazolün 3 dakikalık enjeksiyon şeklinde uygulanması ile elde edilen C<sub>max</sub> değerleri ve hayvanlarda akut toksik plazma konsantrasyonları karşılaştırıldığında geniş bir güvenlik aralığı gözlenmiştir (toplamda en az 6 kat ve bağlanmamış plazma konsantrasyonları için 20 kat).

İnsanlarda 80 mg esomeprazolün 30 dakikalık infüzyonunu takiben C<sub>max</sub> değeri, 30 dakikada uygulanan 40 mg'ın verilmesinden sonra gözlenen ile oldukça benzerdir. İnsanlarda ve hayvanlarda C<sub>max</sub> değerleri arasında benzer güvenlik aralığı gözlenmiştir (toplamda en az 5.5 kat ve bağlanmamış plazma konsantrasyonları için 18 kat).

İnsanlarda 3 güne kadar 8 mg/saat sürekli intravenöz infüzyon sırasında elde edilen esomeprazol maruziyeti ve köpeklerde 1 aya kadar yüksek intravenöz dozların sürekli infüzyonu karşılaştırıldığında da iyi güvenlik aralığı gözlenmiştir: kararlı durumda toplamda 4.6 kat ve bağlanmamış plazma konsantrasyonları için 15 kat ve tüm infüzyon periyodunda toplamda 36 kat ve bağlanmamış EAA değerleri için 120 kat.

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 hipergastrinemidir ve sıçanların gastrik asit sekresyonu inhibitörleri ile uzun süreli tedavisinden sonra görülmektedir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

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

Disodyum edetat

Sodyum hidroksit

### **6.2.Geçimsizlikler**

Rekonstitue çözeltinin degradasyonu büyük ölçüde pH'ya bağlıdır ve bu sebeple ürün sadece 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli kısmında intravenöz kullanım için belirtilen şekilde % 0.9 sodyum klorür ile hazırlanmalıdır. Kullanıma hazırlanmış çözelti başka bir ilaçla karıştırılmamalı ve aynı infüzyon setinde başka bir ilaç ile birlikte verilmemelidir.

### **6.3.Raf ömrü**

Raf ömrü 24 aydır.

*Rekontitasyondan sonra raf ömrü:*

Hazırlanmış çözelti, kimyasal ve fiziksel olarak 12 saat 25 ° C'de stabildir. Hazırlanmış çözelti mikrobiyolojik açıdan hemen kullanılmalıdır.

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

REFASTİL IV, ışıktan korunması için dış ambalajı içinde saklanmalıdır.

Flakonlar kutusundan çıkarıldığında normal oda ışığında 24 saate kadar saklanabilir. 25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

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

Kutuda enjeksiyonluk çözelti hazırlamak için 40 mg liyofilize toz içeren 10 ml renksiz (tip I) cam flakon.

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

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

Hazırlanmış çözelti uygulanmadan önce, partikül ve renklenme açısından görsel olarak kontrol edilmelidir. Sadece berrak çözeltiler kullanılmalıdır. Sadece tek kullanım içindir. 20 mg'lık doz vermek için hazırlanmış çözeltinin yarısı kullanılmalıdır. Kullanılmayan çözelti atılmalıdır.

#### *Enjeksiyon 40 mg*

Enjeksiyonluk çözelti (8 mg/ml) , esomeprazol 40 mg içeren flakona 5 ml % 0.9 sodyum klorür çözeltisi (intravenöz kullanım için) ilave edilerek hazırlanır.

Hazırlanan enjeksiyonluk çözelti, berrak, renksiz ya da hafif sarı renklidir.

#### *İnfüzyon 40 mg*

İnfüzyon için çözelti, esomeprazol 40 mg içeren bir flakon içeriğinin 100 ml'ye kadar % 0.9 sodyum klorür (intravenöz kullanım için) içinde çözülmesi ile hazırlanır.

İnfüzyon için hazırlanan çözelti, berrak, renksiz ya da hafif sarı renklidir.

### **7. RUHSAT SAHİBİ**

VEM İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.

Cinnah Cad. Yeşilyurt Sok. No: 3/2

Çankaya / Ankara

Telefon : (0312) 427 43 57-58

Faks : (0312) 427 43 59

### **8. RUHSAT NUMARASI(LARI)**

2014/3

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

İlk ruhsat tarihi:10.01.2014

Ruhsat yenileme tarihi:

### **10.KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**