

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nexmezol 20 mg, gastroresistentsed tabletid

Nexmezol 40 mg, gastroresistentsed tabletid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Nexmezol 20 mg

Iga gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina).

Nexmezol 40 mg

Iga gastroresistentne tablett sisaldab 40 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina).

INN *Esomeprazolum*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

|                   | 20 mg gastroresistentne tablett | 40 mg gastroresistentne tablett |
|-------------------|---------------------------------|---------------------------------|
| Suhkru graanulid* | 16,13 mg                        | 32,26 mg                        |

\* suhkru graanulid sisaldavad sahharoosi ja maisitärklist. Sahharoosi sisaldus on ligikaudu 80...91,5%, glükoosi sisaldus ei ületa 5%.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett

Nexmezol 20 mg: heleroosa, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett.

Nexmezol 40 mg: roosa, ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

*Täiskasvanud*

Gastroösofageaalne reflukshaigus:

- erosiivse refluksösofagiidi ravi,
- paranenud refluksösofagiidi säilitusravi retsidiivide vältimiseks,
- gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi.

*Helicobacter pylori* eradikatsioon koos sobivate antibiootikumidega:

- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi,
- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi retsidiivi profülaktika.

Mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) pikaajaliselt vajavad patsiendid

- MSPVA kasutamisega seotud maohaavandite ravi,
- MSPVA kasutamisega seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite profülaktika riskipatsientidel.

Peptilise haavandi verejooksu retsidiivi vältimine pärast intravenooset ravi.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi

*Noorukid alates 12 aasta vanusest*

Gastroösofageaalne refluksshaigus:

- erosiivse refluksösofagiidi ravi,
- paranenud refluksösofagiidi säilitusravi retsidiivide vältimiseks,
- gastroösofageaalse refluksshaiguse sümptomaatiline ravi.

*Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi koos antibiootikumidega.

## **4.2 Annustamine ja manustamisviis**

Annustamine

*Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest*

**Gastroösofageaalne refluksshaigus**

- Erosiivse refluksösofagiidi ravi  
40 mg üks kord ööpäevas 4 nädalat.  
Täiendav 4-nädalane ravi on soovitatav patsientidele, kellel ösofagiit ei ole paranenud või kui sümptomid on jäänud püsima.
- Säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga patsientidel  
20 mg üks kord ööpäevas.
- Gastroösofageaalse refluksshaiguse sümptomaatiline ravi  
20 mg üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ei ole ösofagiiti. Kui sümptomeid ei ole 4 nädalaga õnnestunud kontrollida, on vajalikud täiendavad uuringud. Kui sümptomid on taandunud, saab edaspidi haigusnähte leevendada annusega 20 mg üks kord ööpäevas. Täiskasvanutel võib kasutada ravi annusega 20 mg üks kord ööpäevas, mida võetakse vajadusel. MSPVA-ravi saavatele mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi riskiga patsientidele ei soovitata „vajadusest lähtuvat” järelravi.

*Täiskasvanud*

***Helicobacter pylori* eradikatsioon koos sobivate antibiootikumidega**

- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi
- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi retsidiivi profülaktika  
20 mg esomeprasooli kombinatsioonis 1 g amoksitsilliini ja 500 mg klaritromütsiiniga kaks korda ööpäevas seitse päeva.

**Pikaajalist ravi MSPVA-dega vajavad patsiendid**

MSPVA-raviga seotud maohaavandite ravi: tavaline annus on 20 mg üks kord ööpäevas. Ravi kestus on 4...8 nädalat.

MSPVA-raviga seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ennetamine riskipatsientidel: 20 mg üks kord ööpäevas.

**Peptilise haavandi verejooksu retsidiivi vältimine pärast intravenoosselt alustatud ravi**

40 mg üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul pärast intravenoosselt alustatud ravi peptilise haavandi verejooksu retsidiivi vältimiseks.

**Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi**

Soovituslik algannus on 40 mg esomeprasooli kaks korda ööpäevas. Annust tuleb seejärel individuaalselt kohandada ning ravi jätkata, kuni see on kliiniliselt näidustatud. Kliinilistele andmetele tuginedes saavutatakse enamikul patsientidest sümptomite kontroll annusevahemikus 80...160 mg

esomeprasooli ööpäevas. Kui annused on suuremad kui 80 mg ööpäevas, tuleb annus jagada osadeks ja võtta kaks korda ööpäevas.

### Lapsed

Noorukid alates 12 aasta vanusest

#### ***Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi**

Sobiva kombinatsioonravi valikul tuleb arvestada ametlikke riiklikke, regionaalseid ja paikseid juhiseid bakteriaalse resistentsuse, ravi kestuse (tavaliselt 7 päeva, kuid mõnikord kuni 14 päeva) ja soovitusliku antibiootikumide kasutamise osas. Ravi toimub spetsialisti järelevalve all.

Annustamissoovitus on järgmine:

| Kehakaal   | Annustamine                                                                                                                                                                          |
|------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 30...40 kg | Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: Nexmezol 20 mg, amoksitsilliin 750 mg ja klaritromütsiin 7,5 mg/kg kehakaalu kohta koos manustatuna kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul. |
| > 40 kg    | Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: Nexmezol 20 mg, amoksitsilliin 1 g ja klaritromütsiin 500 mg koos manustatuna kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul.                       |

Alla 12 aasta vanused lapsed

Nexmezol'i ei soovitata kasutada alla 12 aasta vanuste laste raviks.

#### **Neerufunktsiooni häirega patsiendid**

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerupuudulikkusega patsientide osas on kogemus piiratud, mistõttu tuleb neid ravida ettevaatusega (vt lõik 5.2).

#### **Maksafunktsiooni häirega patsiendid**

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Raske maksakahjustuse korral ei tohi ületada suurimat lubatud annust 20 mg esomeprasooli (vt lõik 5.2).

### **Eakad**

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

### Manustamisviis

Tablett neelatakse koos vedelikuga tervelt alla. Tablette ei tohi närida ega purustada. Kui patsiendil on neelamisraskusi, võib tableti lahustada pooles klaasis gaseerimata vees. Teisi vedelikke ei tohi kasutada, sest graanulite maohappekindel kate võib lõhustuda. Segage, kuni tablett on lagunenuk ning jooge graanulitega vedelik ära kohe või 15 minuti jooksul. Loputage klaasi poole klaasi veega ning jooge vesi ära. Graanuleid ei tohi närida ega purustada.

Kui patsient ei ole võimeline ise neelama, võib tableti lahustada gaseerimata vees ning manustada nasogastraalsondi kaudu. Valitud süstla ja sondi sobivust tuleb hoolikalt kontrollida. Ettevalmistamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Esomeprasooli ei tohi nagu teisigi prootonpumba inhibiitoreid manustada koos nelfinaviiriga (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

Alarmerivate sümptomite (nt märkimisväärne tahtmatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, hematemeesis või meleena) ja maohaavandi või selle kahtluse olemasolul tuleb võimalik

maliigne haigus eelnevalt välistada, sest Nexmezolravi võib sümptomeid leevendada ja diagnoosimist edasi lükata.

Pikaajalisel ravil olevaid patsiente (eriti kauem kui üks aasta) tuleb regulaarselt jälgida. Kui patsiendid kasutavad ravi vastavalt vajadusele, tuleb neid juhendada, et haigusnähtude muutumisel tuleb võtta ühendust arstiga. Kui esomeprasooli määratakse vastavalt vajadusele kasutamiseks, tuleb arvestada ka teiste kasutatavate ravimitega tekkida võivate koostoimete võimalusega esomeprasooli plasmakontsentratsioonide muutuste tõttu. Vt lõik 4.5.

Kui esomeprasooli määratakse *Helicobacter pylori* eradikatsiooniks, tuleb arvestada kolmikravi kõikide komponentide koostoimete. Klaritromütsiin on tugev CYP3A4 inhibiitor ning seetõttu tuleb arvestada klaritromütsiini vastunäidustuste ja koostoimete, kui kolmikravi kasutatakse samaaegsel CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimite (nt tsisapriid) saavatel patsientidel.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada seedetrakti infektsioonide, näiteks *Salmonella* ja *Campylobacter*'i riski, haiglaravil olevatel patsientidel ka võimalik, et *Clostridium difficile* riski (vt lõik 5.1).

Esomeprasooli ja atasanaviiri koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega arvatakse olevat vältimatu, on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, kui atasanaviiri annust suurendatakse 400 mg-ni ja manustatakse koos 100 mg ritonaviiriga; esomeprasooli annus ei tohi ületada 20 mg.

Esomeprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib hüpo- või aklorhüüdrdia tõttu vähendada B12 vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist. Seda tuleb arvesse võtta pikaajalise ravi puhul patsientidel, kellel on B12 vitamiini kehavarud vähenenud või riskfaktorid imendumise vähenemiseks.

Esomeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Esomeprasooliga ravi alustades või lõpetades tuleb arvestada võimalike koostoimete ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C19 kaudu. Klopidoogreeli ja omeprasooli vahel on täheldatud koostoimet (vt lõik 4.5). Selle koostoime kliiniline tähendus on ebaselge. Ennetava abinõuna tuleks esomeprasooli ja klopidoogreeli samaaegset kasutamist vältida.

#### Hüpomagneesemia

PPI-dega (nagu esomeprasool) vähemalt kolme kuu, aga enamikul juhtudel aasta jooksul ravitud patsientidel on teatatud raskest hüpomagneesemiast. Hüpomagneesemia tõsistest nähtudest võivad tekkida väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata hiilides ja jääda tähelepanuta. Kõige raskemate nähtudega patsientidel paranes hüpomagneesemia pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-de manustamise katkestamist.

Patsientide puhul, kes on eeldatavalt pikaajalisel ravil või kes manustavad PPI-sid koos digoksiini või hüpomagneesemiat põhjustavate ravimitega (nt diureetikumid), peavad tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumisisalduse mõõtmist enne ravi PPI-ga ja regulaarselt ravi ajal.

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutada suures annuses ja pikema aja vältel (> 1 aasta), võivad mõõdukalt suurendada puusalu-, randmelu- ja selgroomurdude riski, eelkõige eakatel või teiste kaasuvate riskitegurite olemasolul. Vaatlusuuringud viitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üleüldist luumurdude tekkeriski 10...40%. Mingi osa sellest riskist võib olla tingitud teistest riskiteguritest. Osteoporoosiriskiga patsiendid peavad saama tervishoiuteenuseid kehtivate kliiniliste ravijuhiste kohaselt ning tagada tuleb piisav D-vitamiini ja kaltsiumi tarvitamine.

#### Toime seroloogilistele testidele

CgA suurenenud sisaldus tänu maohappe koguse suurenemisele võib häirida neuroendokriinsete kasvaja uuringuid. Selle häirimise vältimiseks tuleb vähemalt 5 päevaks enne CgA määramist ravi esomeprasooliga ajutiselt katkestada.

#### Teadaolevat toimet omavad abiained

See ravimpreparaat sisaldab glükoosi ja sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

#### 4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Uuringud koostoimete kindlakstegemiseks on teostatud ainult täiskasvanutel.

##### Esomeprasooli mõju teiste ravimite farmakokineetikale

###### *pH-sõltuva imendumisega ravimid*

Maohappe pärssimine esomeprasooli ja teiste prootonpumba inhibiitorite ravi ajal võib vähendada või suurendada teiste mao pH tasemest sõltuva imendumisega ravimite imendumist. Sarnaselt teistele happesekretsiooni inhibeerivatele ravimitele, võib esomeprasool-ravi ajal väheneda selliste ravimite nagu ketokonasool, itrakonasool ja erlotiniib imendumine ning suurendada digoksiini imendumine. Omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiini samaaegne kasutamine tervetel inimestel suurendas digoksiini biosaadavust 10% võrra (kuni 30% kahel inimesel kümnest). Harva on teatatud digoksiini toksilisest toimest. Siiski on suurte esomeprasooli annuste manustamisel eakatele patsientidele vajalik ettevaatus. Vere digoksiinisaldust tuleb jälgida erilise hoolega.

On teatatud, et omeprasool omab koostoimeid mõnede proteaasi inhibiitoritega. Teatatud koostoimete kliiniline olulisus ja koostoimemehhanism ei ole alati teada. Omeprasoolravi ajal tõusnud maohappesus võib muuta proteaasi inhibiitorite imendumist. Teised võimalikud koostoimemehhanismid mõjuvad läbi CYP2C19 inhibeerimise. Omeprasooliga koosmanustamise korral on teatatud atasanaviiri ja nelfinaviiri seerumisisalduse vähenemisest, mistõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) ja 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri koosmanustamine tervetele vabatahtlikele põhjustas atasanaviiri ekspositsiooni olulise languse (ligikaudu 75%-line AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vähenemine). Atasanaviiri annuse suurendamine 400 mg-le ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja 400 mg atasanaviiri / 100 mg ritonaviiri koosmanustamine tervetele vabatahtlikele põhjustas atasanaviiri ekspositsiooni ligikaudu 30%-lise languse võrreldes ekspositsiooniga 300 mg atasanaviiri / 100 mg ritonaviiri ööpäevas manustamisel ilma omeprasooli 20 mg ööpäevas manustamiseta. Omeprasooli (40 mg ööpäevas) koosmanustamisel vähenes nelfinaviiri keskmine AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  36...39 % võrra ja farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 keskmine AUC,  $C_{max}$  ja  $C_{min}$  vähenes 75...92 % võrra. On teatatud, et samaaegne omeprasoolravi (40 mg üks kord ööpäevas) põhjustas sakvinaviiri (manustatuna koos ritonaviiriga) seerumisisalduse suurenemise 80...100 % võrra. Omeprasoolravi annuses 20 mg ööpäevas ei omanud mõju darunaviiri (manustatuna koos ritonaviiriga) ega amprenaviiri (manustatuna koos ritonaviiriga) ekspositsioonile. Esomeprasoolravi annuses 20 mg ööpäevas ei omanud mõju amprenaviiri (manustatuna koos ja ilma ritonaviiriga) ekspositsioonile. Omeprasoolravi annuses 40 mg ööpäevas ei omanud mõju lopinaviiri (manustatuna koos ritonaviiriga) ekspositsioonile. Omeprasooli ja esomeprasooli sarnaste farmakodünaamiliste toimete ja farmakokineetiliste omaduste tõttu ei ole esomeprasooli ja atasanaviiri koosmanustamine soovitatav ning esomeprasooli ja nelfinaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud.

###### *CYP2C19 vahendusel metaboliseeritavad ravimid*

Esomeprasool inhibeerib isoen süümi CYP2C19, mis on olulisim esomeprasooli metaboliseeriv ensüüm. Kui esomeprasooli kombineeritakse CYP2C19 vahendusel metaboliseeritavate ravimitega (nt diasepaam, tsitalopraam, imipramiin, klomipramiin, fenütoiin jne), siis võib nende ravimite sisaldus plasmas suurendada ning annuseid tuleb vähendada. Seda tuleb eelkõige silmas pidada juhtudel, kui esomeprasooli määratakse kasutamiseks vajadusest lähtuvalt. Samaaegsel 30 mg esomeprasooli manustamisel vähenes CYP2C19 substraadi diasepaami kliirens 45%. Samaaegsel 40 mg esomeprasooli ja fenütoiini manustamisel suurenes epilepsiahaigetel fenütoiini minimaalne plasmasisaldus 13%. Esomeprasooli lisamisel või ärajätmisel soovitatakse jälgida fenütoiinisaldust plasmas. Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) suurendas vorikonasooli (CYP2C19 substraat)  $C_{max}$  ja AUC<sub>T</sub> näitajaid vastavalt 15% ning 41%.

Kliinilises uuringus, kus manustati varfariini saavatele patsientidele lisaks 40 mg esomeprasooli, püsisid hüübimisnäitajad lubatud piirides. Turuletulekujärgses perioodis on samaaegse ravi korral siiski täheldatud üksikuid INR-i tõusu juhte. Varfariini või teisi kumariini derivaate saavaid patsiente on soovitatav esomeprasoolravi alustamisel ja lõpetamisel jälgida.

Nii omeprasool kui ka esomeprasool toimivad CYP2C19 inhibiitoritena. Ristuvast uuringus suurendas tervetele vabatahtlikele manustatud 40 mg omeprasooli tsilostasooli  $C_{max}$ -i 18% ja AUC-d 26% ning ühel tema aktiivsel metaboliidil vastavalt 29% ja 69%.

Tervetel vabatahtlikel suurendas 40 mg esomeprasooli ja tsisapriidi manustamine plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alust pindala 32% ning pikendas eliminatsiooni poolväärtusaega ( $t_{1/2}$ ) 31%, kuid olulist tsisapriidi maksimaalse plasmasisalduse tõusu ei täheldatud. Pärast ainult tsisapriidi manustamist täheldati QTc intervalli vähest pikenedamist, kuid esomeprasooliga kombineerides edasist pikenedamist ei täheldatud (vt ka lõik 4.4).

Esomeprasoolil ei ole täheldatud kliiniliselt olulist mõju amoksitsilliini või kinidiini farmakokineetikale.

Uuringud, mis hindasid esomeprasooli ja naprokseeni või rofekoksiibi samaaegset manustamist, ei tuvastanud lühiajalistes uuringutes ühtegi kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet.

Tervetel vabatahtlikel tehtud kliiniliste uuringute tulemused näitasid farmakokineetilist (FK) / farmakodünaamilist (FD) vastastikust toimet klopidoogreeli (300 mg löökannus / 75 mg ööpäevas säilitusannus) ja esomeprasooli (40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas) vahel, põhjustades klopidoogreeli aktiivse metaboliidi vähenenud ekspositsiooni keskmiselt 40% ja tuues kaasa väiksema maksimaalse vereliistakute agregatsiooni (ADP indutseeritud) inhibeerimise keskmiselt 14% võrra.

Kui klopidoogreeli manustati koos kindla annuse esomeprasooli 20 mg ja ASH 81 mg kombinatsiooniga, vähenes tervetel vabatahtlikel tehtud uuringus klopidoogreeli aktiivse metaboliidi ekspositsioon peaaegu 40% võrreldes ainult klopidoogreeli manustamisega. Kuid maksimaalne ADP indutseeritud vereliistakute agregatsiooni inhibeerimise tase oli nendel isikutel sama klopidoogreeli ja klopidoogreeli + kombinatsiooni (esomeprasool + ASH) rühmas.

Nende esomeprasooli farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste koostoimete kliiniliste väljundite kohta seoses suurte kardiovaskulaarsete sündmustega on vaatlusuuringutes ja kliinilistes uuringutes avaldatud vasturääkivaid andmeid. Ettevaatusabinõuna ei ole samaaegne klopidoogreeli kasutamine soovitatav.

#### *Teadmata mehhanism*

Samaaegsel esomeprasooli kasutamisel on teatatud takroliimuse sisalduse suurenemisest seerumis.

Mõnel patsiendil on PPI-ga koosmanustamisel teatatud metotreksaadisisalduse suurenemisest. Suure annuse metotreksaadi manustamisel tuleb kaaluda ajutist esomeprasoolravi katkestamist.

#### Teiste ravimite mõju esomeprasooli farmakokineetikale

Esomeprasool metaboliseeritakse CYP2C19 ja CYP3A4 vahendusel. Esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel kahekordistus esomeprasooli AUC. Esomeprasooli ja CYP2C19/CYP3A4 kombineeritud inhibiitori samaaegsel manustamisel võib esomeprasooli AUC kahekordistuda. CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor vorikonasool suurendas esomeprasooli AUC-d 280%. Kummalgi juhul ei ole esomeprasooli annuse vähendamine regulaarselt vajalik. Annuse kohandamist tuleks siiski kaaluda, kui patsiendil on raske maksakahjustus ning kui vajalik on pikaajaline ravi.

CYP2C19 või CYP3A4 või mõlemate ensüümide teadaolevad indutseerijad (nt rifampitsiin ja lihtnaistepuna) võivad esomeprasooli ainevahetust kiirendades vähendada esomeprasoolisisaldust seerumis.

## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasedus

Esomeprasooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Paljusid rasedaid hõlmanud esomeprasooli ratseemilise seguga tehtud epidemioloogilised uuringud ei ole viidanud lootele väärearenguid tekitavale ega toksilisele toimele. Loomkatsed esomeprasooliga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet embrüo/loote arengule. Loomkatsed ratseemilise seguga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Raseduse ajal tuleb ravimit kasutada ettevaatusega.

### Imetamine

Ei ole teada, kas esomeprasooli eritub inimese rinnapiima. Imetavatel naistel ei ole uuringuid tehtud. Seetõttu ei tohi Nexmezol'i kasutada imetamise ajal.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimeid ei ole täheldatud.

## 4.8 Kõrvaltoimed

Esomeprasooli kliiniliste uuringute programmis ja turuletulekujärgses perioodis on täheldatud või kahtlustatud järgmisi kõrvaltoimeid. Ükski neist ei sõltunud annuse suurusel. Kõrvaltoimed klassifitseeritakse vastavalt organsüsteemide klasside ja esinemissageduste alusel:

väga sage  $\geq 1/10$ , sage  $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ; aeg-ajalt  $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ; harv  $\geq 1/10\,000$  kuni  $< 1/1000$ ; väga harv  $< 1/10\,000$ , teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

|                                | Väga sage | Sage    | Aeg-ajalt                       | Harv                                                                                | Väga harv                       | Teadmata                                                                                |
|--------------------------------|-----------|---------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
| Vere ja lümfisüsteemi häired   |           |         |                                 | Leukopeenia, trombotsütopeenia                                                      | Agranulotsütoos, pantsütopeenia |                                                                                         |
| Immuunsüsteemi häired          |           |         |                                 | Ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödeem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk |                                 |                                                                                         |
| Ainevahetus- ja toitumishäired |           |         | Perifeerne turse                | Hüponatreemia                                                                       |                                 | Hüpomagneesiumia (vt lõik 4.4); raske hüpomagneesiumia võib korreleeruda hüpotähtsusega |
| Psühhiaatrilised häired        |           |         | Unetus                          | Agiteeritus, segasus, depressioon                                                   | Agressioon, hallutsinatsioonid  |                                                                                         |
| Närvisüsteemi häired           |           | Peavalu | Pearinglus, paresteesia, unisus | Maitsetundlikkuse häired                                                            |                                 |                                                                                         |
| Silma kahjustused              |           |         |                                 | Hägune nägemine                                                                     |                                 |                                                                                         |
| Kõrva ja labürindi kahjustused |           |         | Vertiigo                        |                                                                                     |                                 |                                                                                         |

|                                                         | Väga sage | Sage                                                                     | Aeg-ajalt                                             | Harv                                           | Väga harv                                                                               | Teadmata               |
|---------------------------------------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| <b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b> |           |                                                                          |                                                       | Bronhospasm                                    |                                                                                         |                        |
| <b>Seedetrakti häired</b>                               |           | Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/ oksendamine | Suukuivus                                             | Stomatiit, gastrointestinaalne kandidiaas      |                                                                                         | Mikroskoopiline koliit |
| <b>Maksa ja sapiteede häired</b>                        |           |                                                                          | Maksa-ensüümide aktiivsuse suurenemine                | Hepatiit koos ikterusega või ilma              | Maksa-puudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel                  |                        |
| <b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>                  |           |                                                                          | Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria                 | Alopeetsia, valgustundlikkus                   | Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN) |                        |
| <b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>                  |           |                                                                          | Puusaluu-, randmeluu- või selgroomurrud (vt lõik 4.4) | Artralgia, müalgia                             | Lihasnõrkus                                                                             |                        |
| <b>Neerude ja kuseteede häired</b>                      |           |                                                                          |                                                       |                                                | Interstitsiaalne nefriit; samal ajal on mõnel patsiendil teatatud neeru-puudulikkusest  |                        |
| <b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>    |           |                                                                          |                                                       |                                                | Günekomastia                                                                            |                        |
| <b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>    |           |                                                                          |                                                       | Üldine halb enesetunne, suurenenud higistamine |                                                                                         |                        |

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

#### **4.9 Üleannustamine**

##### Sümptomid

Hetke andmete põhjal on ravimi tahtliku üleannustamise kogemused väga vähesed. 280 mg annuse manustamisel tekkinud sümptomitena on kirjeldatud seedetrakti nähte ja nõrkust. Ühekordse 80 mg esomeprasooli annuse manustamisel sümptome ei tekkinud.

##### Ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Esomeprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole seetõttu täielikult dialüüsitav. Nagu kõikide üleannustamise juhtude korral, peab ravi olema sümptomaatiline ning kasutada tuleb üldtoetavaid ravimeetmeid.



## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peptilise haavandi ja gastroösofageaalse reflukshaiguse raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid

ATC-kood: A02BC05

Esomeprasool on omeprasooli S-isomeer, mis vähendab maohappesust spetsiifilise suunatud toime mehhanismiga. See on parietaalraku prootonpumba spetsiifiline inhibeerimine. Nii omeprasooli R- kui ka S-isomeeri farmakodünaamiline aktiivsus on sarnane.

#### Toimekoht ja -mehhanism

Esomeprasool on nõrk alus ning see kontsentreeritakse ja konverteeritakse parietaalraku sekretoorsete kanalikeste väga happelises keskkonnas toimivaks vormiks, kus ta inhibeerib ensüümi  $H^+K^+-ATP$ asi (prootonpumpa) ning inhibeerib nii basaalselt kui stimuleeritud happesekretsiooni.

#### Toime maohappe sekretsioonile

Pärast 20 mg ja 40 mg esomeprasooli suukaudset manustamist algab toime ühe tunni möödudes. 20 mg esomeprasooli manustamisel üks kord ööpäevas viie päeva jooksul vähenes pentagastriini stimulatsiooni järel keskmine suurim happe tootmine 90%, mida mõõdeti 5. päeval 6...7 tunni jooksul pärast annust.

Pärast viiepäevast suukaudset annustamist 20 mg ja 40 mg esomeprasooliga püsis maosisene pH üle 4 keskmiselt vastavalt 13 ja 17 tundi, üle 24 tunni sümptomaatilistel gastroösofageaalse reflukshaigusega (GERD) patsientidel. Patsientide osakaal, kelle mao pH püsis üle 4 vähemalt 8, 12 ja 16 tundi oli 20 mg esomeprasooli manustamisel vastavalt 76%, 54% ja 24%. Vastavad näitajad 40 mg esomeprasooli manustamisel olid 97%, 92% ja 56%.

Plasmakontsentratsiooni asendusparameetrina AUC-d kasutades on näidatud happesekretsiooni pärssimise ning ekspositsiooni korrelatsiooni.

#### Happe inhibitsiooni terapeutilised toimed

Refluksösofagiidi ravis 40 mg esomeprasooliga tervenesis ligikaudu 78% patsientidest neljanädalase ning 93% kaheksanädalase ravi järel.

Ühenädalane ravi 20 mg esomeprasooliga kaks korda ööpäevas ning sobivate antibiootikumidega andis eduka *H. pylori* eradikatsiooni ligikaudu 90% patsiendil.

Pärast ühenädalast eradikatsioonravi ei ole vaja jätkata monoteraapiat antisekretoorsete ravimitega, et haavandi tervenemine oleks tõhus ning leevendamaks tüsistumata kaksteistsõrmikuhaavandite sümptomeid.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud kliinilises uuringus randomiseeriti patsiendid, kellel esines endoskoopiliselt kinnitatud peptilise haavandi verejooks, mida iseloomustati kui Forrest Ia, Ib, IIa või IIb (vastavalt 9 %, 43 %, 38 % ja 10 %), saama esomeprasooli infusioonilahust (n = 375) või platseebot (n = 389). Endoskoopilise hemostaasi järgselt said patsiendid kas 80 mg esomeprasooli intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, mille järgselt püsiinfusioonina 8 mg esomeprasooli tunnis, või platseebot 72 tunni vältel. Pärast algset 72-tunnist perioodi said kõik patsiendid maohappesuse langetamiseks uuringu avatud osas 40 mg suukaudset Nexiumi 27 päeva jooksul. Verejooksu retsidiivi esinemissagedus oli 3 päeva jooksul esomeprasooliga ravitud rühmas 5,9 %, võrreldes 10,3 %-ga platseeborühmas. 30. ravijärgseks päevaks oli verejooksu retsidiivi esinemissagedus esomeprasooliga ravitud rühmas 7,7 %, võrreldes 13,6 %-ga platseeborühmas.

#### Happe inhibitsiooniga seotud teised toimed

Antisekreetoorsete ravimite manustamise ajal suureneb seerumi gastriini sisaldus happesuse languse mõjul. Samuti suureneb maohappesuse vähenemise tõttu CgA. CgA sisalduse suurenemine võib segada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Kirjanduse andmed viitavad, et ravi prootonpumba inhibiitoritega tuleb katkestada vähemalt 5 päeva enne CgA sisalduse mõõtmist. Kui CgA ja gastriinisaldus ei ole 5 päeva möödumisel normaliseerunud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast ravi lõpetamist esomeprasooliga.

Pikaajalise ravi ajal esomeprasoolioga on nii lastel kui ka täiskasvanutel täheldatud ECL- rakkude arvu kasvu, mida võib seostada gastriini sisalduse tõusuga seerumis. Selle leiu tulemus ei ole kliiniliselt oluline.

Antisekreetoorsete ravimite pikaajalisel kasutamisel on teatatud mao glandulaarsete tsüstide tekke mõnevõrra suurenenud esinemissagedust. Need muutused on tugeva happesekretsiooni füsioloogiline tulemus, kuid glandulaarsete tsüstid on healoomulised ning näivad olevat pöörduvad.

Mis tahes põhjusel vähenenud maohappesus, sh prootonpumba inhibiitorite mõjul, suurendab normaalselt soolestikus esinevate bakterite arvukust maos. Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada seedetraktiinfektsioonide riski, nagu *Salmonella*, *Campylobacter* ja hospitaliseeritud patsientidel tõenäoliselt ka *Clostridium difficile*.

Kahes uuringus mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (sh COX-2-selektiivseid) võtvate patsientidega olid esomeprasooli maohaavandi ravi tulemused paremad kui aktiivsel võrdlusravimil ranitidiinil.

Kahes uuringus mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (sh COX-2-selektiivseid) kasutavate patsientidega (vanuses üle 60 aasta ja/või eelnev haavand) olid esomeprasoolil paremad näitajad mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ennetamises kui platseebol.

### Lapsed

Uuringus gastroösofageaalse reflukshaigusega lastel (<1...17-aastased), kes said pikaajalist ravi prootonpumba inhibiitoritega, tekkis 61% lastest kergekujulise raskusega ECL-rakkude hüperplaasia, mis on teadmata kliinilise tähtsusega ja millest ei arenenud edasi atroofilist gastriiti või kartsinoidseid kasvajaid.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

### Imendumine ja jaotumine

Esomeprasooli on happelises keskkonnas labiilne ning manustatakse suu kaudu maohappekindla kattega graanulite vormis. *In vivo* konversioon R-isomeeriks on vähene. Esomeprasool imendub kiiresti, maksimaalne sisaldus plasmas saavutatakse ligikaudu 1...2 tundi pärast ravimi võtmist. Absoluutne biosaadavus on ühekordse 40 mg annuse järel 64% ning suureneb korduval üks kord ööpäevas manustamisel 89%-ni. 20 mg esomeprasooli puhul on vastavad näitajad 50% ja 68%. Püsiseisundi jaotusruumala tervetel vabatahtlikel on ligikaudu 0,22 l/kg kehakaalu kohta. Esomeprasool seondub 97% ulatuses plasmavalkudega.

Koos toiduga võtmisel esomeprasooli imendumine viivitub ning väheneb, kuigi sellel ei ole olulist mõju esomeprasooli toimele maohappe vähendamisel.

### Biotransformatsioon ja eritumine

Esomeprasool metaboliseeritakse täielikult tsüstokroomi P450 süsteemi (CYP) vahendusel. Esomeprasooli metabolismi põhiosa sõltub polümorfsest isoensüümist CYP2C19, mis vastutab esomeprasooli hüdroksüül- ja desmetüül-metaboliitide tekke eest. Ülejäänud osa sõltub teisest spetsiifilisest isovormist (CYP3A4), mis vastutab esomeprasoolsulfooni tekke eest, mis on plasma põhimetaboliit.

Alljärgnevad parameetrid peegeldavad farmakokineetikat peamiselt isikutel, kelle on funktsionaalne CYP2C19 ensüüm (nn kiired metaboliseerijad).

Üldine plasmakliirens oli ühekordse annuse manustamisel ligikaudu 17 l/h ning korduval manustamisel ligikaudu 9 l/h. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli korduval üks kord ööpäevas manustamisel ligikaudu 1,3 tundi. Esomeprasooli farmakokineetikat on uuritud annustes kuni 40 mg kaks korda ööpäevas. Korduval esomeprasooli manustamisel plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala suurenes. Suurenemine sõltub annusest ning tulemus on korduvate annuste manustamisel annuse tõusu suhtes suurem kui AUC tõus. See ajast ja annusest sõltuvus tuleneb esmasainevahetuse ning süsteemse kliirensi vähenemisest, mille arvatav põhjus on CYP2C19 ensüümi pärssimine esomeprasooli ja/või selle sulfoon-metaboliidi vahendusel. Esomeprasool elimineeritakse annuste vahelise ajal plasmast täielikult ning üks kord ööpäevas manustamisel ravim ei kuhju.

Esomeprasooli põhimetaboliidil ei ole mõju maohappe sekretsioonile. Peaaegu 80% suukaudsest esomeprasooli annusest eritub metaboliitidena uriini, ülejäänud väljaheidetega. Uriinis on lähteravimi osakaal vähem kui 1%.

#### Patsientide erirühmad

Ligikaudu  $2,9 \pm 1,5\%$  populatsioonist ei ole funktsionaalset CYP2C19 ensüümi ning neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Neil isikutel metaboliseeritakse esomeprasooli tõenäoliselt peamiselt CYP3A4 vahendusel katalüüsides. Pärast 40 mg esomeprasooli korduvat manustamist üks kord ööpäevas oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala ligikaudu 100% suurem kui funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga isikutel (kiired metaboliseerijad). Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenes ligikaudu 60%. Need leiud ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

Eakatel (71...80-aastased) ei ole esomeprasooli metabolism oluliselt muutunud.

Pärast 40 mg esomeprasooli ühekordset annust oli plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala naistel ligikaudu 30% suurem kui meestel. Korduval üks kord ööpäevas manustamisel soolist erinevust ei täheldatud. Need leiud ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

#### Elundite funktsiooni häired

Kerge kuni keskmine maksafunktsiooni häire võib mõjutada esomeprasooli metabolismi. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel metabolism aeglustub, mille tagajärjel esomeprasooli plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala kahekordistub. Seetõttu ei tohi raske funktsiooni häire korral ületada maksimaalset annust 20 mg.

Esomeprasool ega selle põhimetaboliidid ei kuhju üks kord ööpäevas manustamisel.

Neerufunktsiooni langusega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Et neerud vastutavad esomeprasooli metaboliitide ekskretsiooni, kuid mitte lähteühendi eliminatsiooni eest, ei ole oodata esomeprasooli ainevahetuse muutust neerufunktsiooni häire korral.

#### Lapsed

##### *12...18-aastased noorukid*

Pärast 20 mg ja 40 mg esomeprasooli korduvat manustamist oli mõlema annuse puhul üldekspositsioon (AUC) ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni ( $t_{max}$ ) 12...18-aastastel sama, mis täiskasvanutel.

### **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Korduvtoksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse prekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kartsinogeensuse uuringud rottidel ratseemilise seguga on näidanud ECL rakkude hüperplaasiat ja kartsinoidide teket. Need rottidel kirjeldatud toimed on pideva, väljendunud hüpergastrineemia tulemus, mis tekivad sekundaarsena maohappe vähenemisele ning neid täheldatakse pärast pikaajalist ravi maohappe sekretsiooni inhibiitoritega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### *Tableti sisu:*

sahharoos,  
maisitärklis,  
veeldatud glükoos,  
hüdrosüpropüülselluloos,  
povidoon,  
talk,  
titaandioksiid (E171),  
metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1),  
glütseroolmonostearaat,  
propüleenglükool,  
steariinhape,  
polüsorbaat 80,  
simetikoon,  
mikrokristalne tselluloos,  
makrogool 6000,  
krospovidoon,  
kolloidne veevaba ränidioksiid  
magneesiumstearaat.

#### *Tableti kate:*

hüpromelloos,  
makrogool 6000,  
titaandioksiid (E171),  
talk,  
punane raudoksiid (E172),  
kollane raudoksiid (E172) (Nexmezol 20 mg).

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

*Aclar/alumiinium blisterpakend*  
18 kuud.

*Alumiinium/alumiinium blisterpakend*  
2 aastat.

*HDPE pudel*  
2 aastat.  
Pärast esmast avamist: 6 kuud.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

*Alumiinium/alumiinium blisterpakend*  
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

*Aclar/alumiinium blisterpakend*  
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

*HDPE pudel*

Enne HDPE pudeli esmast avamist:

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast HDPE pudeli esmast avamist:

Hoida temperatuuril kuni 25 °C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

## **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 × 1 ja 100 gastroresistentse tabletiga.

Aclar/alumiinium blisterpakendid 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 × 1 ja 100 gastroresistentse tabletiga.

PP korgi ja kuivatusainega HDPE pudelid 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 ja 250 gastroresistentse tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

### Manustamine nasogastraalsondi kaudu

1. Pange tablett sobivasse süstlasse ning täitke süstal ligikaudu 25 ml vee ning 5 ml õhuga. Mõnede sondide puhul on lahustamiseks vajalik 50 ml vett, et graanulid ei ummistaks sondi.
2. Loksutage süstalt kohe ligikaudu 2 minutit, et tablett lahustuks.
3. Hoidke süstalt püstises asendis ots ülespoole ja veenduge, et see ei ole ummistunud.
4. Ühendage süstal sondi külge, hoides süstalt kõrgemal.
5. Loksutage süstalt ning keerake tipp alla. Süstige kohe 5...10 ml sondi sisse. Pöörake süstalt pärast süstimist ning loksutage. Hoidke süstla tippu üles suunatuna, et see ei ummistuks.
6. Keerake süstla ots allapoole ning süstige kohe veel 5...10 ml sondi sisse. Korrake protseduuri, kuni süstal on tühi.
7. Täitke süstal 25 ml vee ning 5 ml õhuga ja korrake vajadusel punkti 5, et loputada alla süstlasse jäänud ravimijäägid. Mõnede sondide puhul tuleb kasutada 50 ml vett.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Sandoz d.d  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Sloveenia

## **8. MÜÜGILOA NUMBRID**

Nexmezol 20mg: 626909

Nexmezol 40mg: 627009

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.03.2009

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2013

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Ravimiametis kinnitatud mais 2014