

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Escadra, 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Escadra, 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Escadra 20 mg

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 20 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina)

Escadra 40 mg

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 40 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina)

INN: *Esomeprazolium*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	20 mg	40 mg
sahharoos	28,464...32,556 mg	56,928...65,111 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

20 mg:

Kapsli keha ja kaas on õrnroosad. Kapsli sisus on valged kuni peaaegu valged pelletid.

40 mg:

Kapsli keha ja kaas on roosakad. Kapsli sisus on valged kuni peaaegu valged pelletid.

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 reflukshaigus:

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

Helicobacter pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi koos antibiootikumidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud ja noorukid alates 12 aasta vanusest

Gastroösofageaalne reflukshaigus

- *Erosiivse refluksösofagiidi ravi*
40 mg üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul.
Patsientidel, kellel ösofagiit ei ole paranenud või kellel sümptomid püsivad, soovitatakse täiendavat 4-nädalast ravi.
- *Säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga patsientidel*
20 mg üks kord ööpäevas.
- *Gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi*
Ilma ösofagiidita patsientidel 20 mg üks kord ööpäevas. Kui sümptomeid ei ole 4 nädalaga õnnestunud kontrollida, tuleb patsienti täiendavalt uurida. Täiskasvanutel ja pärast haigussümptomite kadumist on järgnev sümptomite kontroll vajadusel saavutatav annusega 20 mg üks kord ööpäevas. MSPVA-ravil patsientidel, kellel on mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi tekkimise risk, ei ole ravile järgnev sümptomite kontrollimine vajadusest lähtuva režiimiga soovitatav.

Täiskasvanud

Helicobacter pylori eradikatsioon kombinatsioonis sobivate antibiootikumidega

- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi
- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi retsidiivi profülaktika
20 mg Escadra't koos 1 g amoksitsilliini ja 500 mg klaritromütsiiniga kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul.

Pidevat MSPVA-ravi 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 veenisest ravi

40 mg üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul pärast peptilise haavandi verejooksu veenisest ravi.

Zollinger-Ellisoni sündroomi ravi

Soovituslik algannus on 40 mg Escadra't kaks korda ööpäevas. Annust tuleb seejärel individuaalselt kohandada ja ravi jätkata seni, kuni see on kliiniliselt näidustatud. Olemasolevate kliiniliste andmete alusel saavutatakse enamikul patsientidest kontroll annustega vahemikus 80 kuni 160 mg esomeprasooli ööpäevas. Kui annus ületab 80 mg ööpäevas, tuleb annus jagada osadeks ning

manustada kaks korda ööpäevas.

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: Escadra 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: Escadra 20 mg, amoksitsilliin 1 g ja klaritromütsiin 500 mg koos manustatuna kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul.

Eakad patsiendid

Annuse kohandamine eakatel ei ole vajalik.

Neerukahjustusega patsiendid

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Väheste kliiniliste kogemuste tõttu raske neerupuudulikkusega patsientidel tuleb selliseid patsiente ravida ettevaatlikult (vt lõik 5.2).

Maksakahjustusega patsiendid

Maksafunktsiooni kerge kuni mõõduka häirega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientidel ei tohi ületada Escadra maksimaalset annust, 20 mg (vt lõik 5.2).

Lapsed

Alla 12 aasta vanused lapsed

Escadra't ei tohi kasutada lastel vanuses alla 12 aasta andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, koos vedelikuga. Kapsleid ei tohi närida ega purustada. Pakendis olevat kuivatusaine kapslit ei tohi süüa.

Neelamisraskustega patsientidele võib kapslid avada ja pelletid pooles klaasis karboniseerimata vees segada. Teisi vedelikke tarvitada ei tohi, kuna maohappekindel kate võib lahustuda. Jooge pelletitega vedelik kohe või 30 minuti jooksul. Loputage klaas poole klaasi veega ja jooge ära. Pelletteid ei tohi närida ega purustada.

Kui patsient ei ole võimeline neelama, võib kapslid avada, pelletid karboniseerimata vees segada ning maosondi kaudu manustada. On oluline, et valitud süstla ja sondi omavahelist sobivust hoolikalt kontrollitakse. Valmistamis- ja manustamisjuhiseid vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidazoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hoiatussümptomite esinemisel (nt oluline mittetahtlik kehakaalu kaotus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse või veriroe) ja kui kahtlustatakse maohaavandit või selle esinemisel tuleb välistada pahaloomuline kasvaja, kuna ravi Escadra'ga võib leevendada sümptomeid ja põhjustada diagnoosimise viibimist.

Pikaajalisel ravil patsiente (iseäranis neid, kelle ravi kestab kauem kui üks aasta) tuleb regulaarselt jälgida.

Patsiendid, kes tarvitavad ravimit vastavalt vajadusele, peavad võtma ühendust oma raviarstiga, kui nende sümptomite iseloom muutub. Vajadusel kasutatava esomeprasoolravi määramisel tuleb kaaluda kõikuva esomeprasooli plasmakontsentratsiooni tõttu tekkivate teiste ravimitega esinevate koostoimete tagajärgi (vt lõik 4.5).

Esomeprasooli määramisel *Helicobacter pylori* eradikatsiooniks tuleb kaaluda võimalikke ravimite koostoimeid kõigi kolmikravi komponentide osas. Klaritromütsiin on potentne CYP3A4 inhibiitor, mistõttu tuleb arvestada klaritromütsiini vastunäidustusi ja koostoimeid, kui kolmikravi kasutatakse patsientidel, kes antud hetkel võtavad teisi CYP3A4 kaudu metaboliseeritavaid ravimeid, näiteks tsisapriidi.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada seedetraktiinfektsioonide, näiteks *Salmonella* ja *Campylobacter*, riski (vt lõik 5.1).

Esomeprasooli koosmanustamine atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitori kombinatsiooni kasutamine on vältimatu, on pidev kliiniline järelvalve soovitatav koos 100 mg ritonaviiriga manustatava atasanaviiri annuse suurendamisel 400 mg-ni; esomeprasooli annus ei tohi ületada 20 mg.

Esomeprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib vähendada B12 vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdrria tõttu. Seda tuleb arvestada pikaajalisel ravil olevate patsientide puhul, kellel on vähenenud B12 vitamiini kehavarud või riskifaktorid imendumise vähenemiseks.

Esomeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Esomeprasoolravi alustamisel või lõpetamisel tuleb tähelepanu pöörata võimalikele koostoimetele CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega. Klopido greeli ja omeprasooli vahel on täheldatud koostoimet (vt lõik 4.5); selle kliiniline tähendus on teadmata. Ennetava abinõuna tuleb esomeprasooli ja klopido greeli koosmanustamist vältida.

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Tõusnud CgA tase võib häirida neuroendoksiinsete kasvajate uuringuid. Selle mõju vältimiseks tuleb ravi esomeprasooliga katkestada, seda vähemalt viis päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1).

Hüpomagneseemia

Patsientidel, keda ravitakse PPI-dega, nagu esomeprasool, vähemalt kolme kuu ja enamikul juhtudel aasta jooksul, on täheldatud rasket hüpomagneseemiat. Võivad esineda tõsised hüpomagneseemia ilmingud nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, mis võivad alata hiilivalt ja tähelepanuta jääda. Kõige raskemate nähtudega patsientidel paranes hüpomagneseemia pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-ravi lõpetamist.

Patsientidel, kellel on eeldatavasti pikaajaline ravi või kes võtavad PPI-sid koos digoksiiniga või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nagu diureetikumid) peaksid tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumitaseme mõõtmist enne PPI-ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal.

Puusa, randme ja selgroo luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutatakse suurtes annustes ja pikema perioodi jooksul (>1 aasta) võivad kergelt tõsta riski puusa, randme ja selgroo luumurdude tekkeks, valdavalt kui neid

kasutatakse eakatel või teiste kaasuvate riskifaktorite olemasolul. Vaatlusuuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üldist riski luumurdude tekkeks 10...40%. Osa sellest riski kasvust võib olla tingitud teistest riskifaktoritest. Patsiendid, kellel on risk osteoporoosi tekkeks, peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ja nad peaksid tarvitama piisaval hulgal D vitamiini ja kaltsiumi.

Escadra sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltaasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringuid on teostatud ainult täiskasvanutel.

Esomeprasooli toime teiste ravimite farmakokineetikale

pH-st 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 teiste happesekretsiooni pärssivate ravimitega võib esomeprasooli ravi ajal väheneda selliste ravimite nagu ketokonasool, itrakonasool ja erlotiniib imendumine ning suurened digoksiini imendumine. Samaaegne ravi omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiiniga suurendas tervetel isikutel digoksiini biosaadavust 10% võrra (kuni 30% kahel isikul kümnest). Digoksiini toksilisusest on teatatud harva. Siiski tuleb olla ettevaatlik kui esomeprasooli manustatakse eakatele patsientidele suurtes annustes. Jälgida tuleb digoksiini terapeutilist taset.

On teatatud, et omeprasool omab koostoimet mõningate proteaasi inhibiitoritega. Teatatud koostoimete kliiniline tähtsus ja toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Maohappe tõusnud pH tase ravi ajal omeprasooliga võib muuta proteaasi inhibiitorite imendumist. Teised võimalikud koostoimemehhanismid mõjuvad läbi CYP219 inhibeerimise. Omeprasooliga koosmanustamisel on teatatud atasanaviiri ja nelfinaviiri seerumi taseme vähenemisest, mistõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamine 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiriga põhjustas tervetel vabatahtlikel ekspositsiooni märkimisväärse vähenemise atasanaviirile (ligikaudu 75% AUC, C_{max} ja C_{min} vähenemine). Atasanaviiri annuse suurendamine 400 mg-ni ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele (20 mg üks kord ööpäevas) koos atasanaviiriga 400 mg/ritonaviiriga 100 mg, vähenes atasanaviiri ekspositsiooni ligikaudu 30% võrreldes 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri ühekordse ööpäevase annuse manustamisega ilma 20 mg omeprasooli ööpäevase annuseta. Omeprasooli (40 mg üks kord 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. Sakvinaviir (koos ritonaviiriga) koosmanustamisel omeprasooliga (40 mg üks kord ööpäevas) tõstis seerumi taset (80...100%). Omeprasoolil 20 mg ööpäevas, puudus toime darunaviiri (koos ritonaviiriga) ja amprenaviiri (koos ritonaviiriga) ekspositsioonile. Esomeprasoolravi annuses 20 mg ööpäevas ei omanud mõju amprenaviiri (manustatuna koos ja ilma ritonaviiriga) ekspositsioonile. Omeprasoolil 40 mg ööpäevas, puudus toime lopinaviiri (koos ritonaviiriga) ekspositsioonile. Omeprasooli ja esomeprasooli sarnase farmakodünaamilise toime ja farmakokineetiliste omaduste tõttu ei ole esomeprasooli ja atasanaviiri koosmanustamine soovitatav ning esomeprasooli ja nelfinaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud.

CYP2C19 poolt metaboliseeritavad ravimid

Esomeprasool pärsib peamist esomeprasooli metaboliseerivat ensüümi, CYP2C19. Seega, kui esomeprasooli kombineeritakse ravimitega, mida metaboliseerib CYP2C19, näiteks diasepaam, tsitalopraam, imipramiin, klomipramiin, fenütoiin jms, võib nende ravimite plasmakontsentratsioon suurened, mistõttu võib vajalikuks osutuda annuse vähendamine. Seda tuleb kaaluda iseäranis siis, kui esomeprasool määratakse raviks vajadusel. Samaaegne 30 mg esomeprasooli manustamine

põhjustas CYP2C19 substraadi, diasepaami, kliirensi 45% vähenemise. 40 mg esomeprasooli samaaegne manustamine põhjustas epilepsiaga patsientidel fenütoiini miinimumkontsentratsiooni 13% suurenemise. Esomeprasoolravi alustamisel või lõpetamisel soovitatakse fenütoiini plasmakontsentratsioonide jälgimist. Omeprasool (40 mg üks kord päevas) suurendas vorikonasooli (CYP2C19 substraat) C_{max} ja AUC_{τ} vastavalt 15% ja 41% võrra.

40 mg esomeprasooli samaaegne manustamine varfariinravigi patsientidele näitas kliinilises uuringus, et koagulatsiooniajad jäid aktsepteeritavasse vahemikku. Samas on kaasuva ravi ajal turuletulekujärgselt teatatud mõnest isoleeritud INR-i tõusu juhust. Varfariini või teiste kumariini derivaatidega toimuva ravi jooksul soovitatakse jälgimist kaasuva esomeprasoolravi alustamisel ja lõpetamisel.

Omeprasool ja esomeprasool omavad CYP2C19 pärssivat toimet. Tervetele vabatahtlikele annuses 40 mg manustatud omeprasool suurendas tsilostasooli C_{max} ja AUC vastavalt 18% ja 26% ning samu näitajaid tsilostasooli aktiivsel metaboliidil vastavalt 29% ja 69%.

Tervetel vabatahtlikel põhjustas kaasuv 40 mg esomeprasooli manustamine tsisapriidi plasmakontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindala (AUC) 32% suurenemise ja eliminatsiooni poolväärtusaja ($t_{1/2}$) 31% pikenemise, kuid ei mõjutanud oluliselt maksimaalset plasmataset. Ainult tsisapriidi manustamisel täheldatud vähesel määral pikenenud QTc ei pikenenud täiendavalt, kui tsisapriidi manustati kombinatsioonis esomeprasooliga (vt ka lõik 4.4).

On näidatud, et esomeprasoolil puudub kliiniliselt oluline toime amokitsilliini, kinidiini farmakokineetikale.

Uuringud, mis hindasid esomeprasooli ja kas naprokseeni või rofekoksiibi samaaegset manustamist, ei tuvastanud lühiajaliste uuringute vältel kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

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

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

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

Teadmata mehhanism

Samaaegsel esomeprasooli kasutamisel on teatatud takroliimuse sisalduse suurenemisest seerumis.

Mõnedel juhtudel on teatatud metotreksaadi taseme tõusust, kui metotreksaati on kasutatud samaaegselt prootonpumba inhibiitoritega. Suures annuses metotreksaadi manustamisel võib osutada vajalikuks esomeprasooli ravi ajutine katkestamine.

Teiste ravimite toime esomeprasooli farmakokineetikale

Esomeprasooli metaboliseeritakse CYP2C19 ja CYP3A4 poolt. Esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori, klaritromütsiini (500 mg kaks korda päevas) samaaegne manustamine kahekordistas ekspositsiooni

(AUC) esomeprasoolile. Samaaegne esomeprasooli ning CYP2C19 ja CYP3A4 kombineeritud inhibiitori manustamine võib põhjustada rohkem kui kahekordset ekspositsiooni esomeprasoolile. CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor vorikonasool suurendas esomeprasooli AUC_τ 280% võrra. Reeglina ei ole kummalgi juhul esomeprasooli annuse kohandamine vajalik. Samas tuleb kaaluda annuse kohandamist patsientidel, kellel on raske maksapuudulikkus ja kui on näidustatud pikaajaline ravi.

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

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Esomeprasooli kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt andmeid. Ratseemilise segu, esomeprasooli, korral ei näita andmed paljudest eksponeeritud rasedustest epidemioloogiliste uuringute käigus lootele väärandeid tekitavaid või toksilisi toimeid. Esomeprasooli loomkatsetes ei ole tuvastatud otsest või kaudset kahjulikku toimet embrüonaalsele/loote arengule. Ratseemilise seguga teostatud loomkatsed ei viita otsestele ega kaudsetele rasedusele, sünnitusele või sünnijärgsele arengule avaldatavatele kahjulikele toimetele. Ravimi määramisel rasedatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

Imetamine

On teadmata, kas esomeprasooli eritub inimese rinnapiima. Uuringuid imetavatel naistel teostatud ei ole. Seetõttu ei tohi Escadra't imetamise ajal kasutada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Toimet autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole täheldatud.

4.8 Kõrvaltoimed

Esomeprasooli kliiniliste uuringute programmis ja turuletulekujärgselt on tuvastatud või kahtlustatud järgnevaid ravimi kõrvaltoimeid. Neist ükski ei leitud olevat annusest sõltuv.

Reaktsioonid on jaotatud vastavalt esinemissagedusele:

- väga sage ($\geq 1/10$);
- sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);
- aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $1/100$);
- harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$);
- väga harv ($< 1/10000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere- ja lümfisüsteemi häired			Leukopeenia, trombotsütopeenia	Agranulotsütoos, pantsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired			Ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired		Perifeersed tursed	Hüponatreemia		Hüpomagneemia (vt lõik 4.4); raske hüpomagne-

					seemia võib korreleeruda hüpo-kaltseemiaga
Psühhiaatrilised häired		Unetus	Agiteeritus, segasusseisund, depressioon	Agressiivsus, hallutsinatsioonid	
Närvisüsteemi häired	Peavalu	Pearinglus, paresteesiad, somnolentsus	Maitsetundlikkuse häired		
Silma kahjustused			Nägemise hägustumine		
Kõrva ja labürindi kahjustused		Vertiigo			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired			Bronhospasm		
Seedetrakti häired	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/ oksendamine	Suukuivus	Stomatiit, gastrointestinaalne kandidiaas		Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired		Maksa-ensüümide aktiivsuse suurenemine	Hepatiit ikterusega või ilma	Maksa-puudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria	Alopeetsia, fotosensitiivsus	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)	
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused		Puusa, randme ja selgroo luumurrud (vt lõik 4.4)	Artralgia, müalgia	Lihasnõrkus	
Neerude ja kuseteede häired				Interstitsiaalne nefriit; mõnel patsiendil on teatatud kaasuvana neeru-puudulikkusest	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired				Günekomastia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid			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 kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Praeguseni on tahtliku üleannustamise kohta kogemusi väga vähe. 280 mg annusega seotult on kirjeldatud seedetrakti nähte ja nõrkust. Ühekordseid 80 mg esomeprasooli annuseid on talutud sümptomiteta.

Ravi

Spetsiifilist antidooti ei teata. Esomeprasool seostub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole seetõttu dialüüsitav. Nagu kõikide üleannustamiste korral peab ravi olema sümptomaatiline ning kasutama üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid,
ATC kood: A02BC05.

Esomeprasool on omeprasooli S-isomeer, mis spetsiifilise suunatud toime mehhanismiga vähendab maohappe sekretsiooni. Ta on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor. Omeprasooli R- ja S-isomeeri farmakodünaamiline aktiivsus on sarnane.

Toimemehhanism

Esomeprasool on nõrk alus, mis kontsentreerub ja muundub aktiivsesse vormi parietaalrakkude sekretoorsete kanalikeste tugevalt happelises keskkonnas, kus ta püüab ensüümi H^+K^+-ATP as ehk happepumpa, pärssides seega nii basaalselt kui stimuleeritud happesekretsiooni.

Toime maohappe sekretsioonile

Pärast 20 ja 40 mg esomeprasooli suukaudset annustamist algab toime ühe tunni jooksul. 20 mg esomeprasooli korduval manustamisel üks kord päevas viie päeva jooksul väheneb happetootmise maksimumi keskmine pärast stimulatsiooni pentagastriniga 90% võrra, mõõdetuna viiendal päeval 6...7 tundi pärast annustamist.

Pärast viiepäevast suukaudset annustamist 20 mg ja 40 mg esomeprasooliga püsis maosisene pH üle 4 keskmiselt 13 ja 17 tundi, vastavalt üle 24 tunni sümptomaatilistel gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel. Osakaal patsientidest, kellel maosisene pH püsis üle 4 vähemalt 8, 12 või 16 tundi, oli 20 mg esomeprasooliga vastavalt 76%, 54% ja 24%. Vastavad osakaalud olid 40 mg esomeprasooliga 97%, 92% ja 56%.

Kasutades AUC-d plasmakontsentratsiooni surrogaatparameetrina, on näidatud seost happesekretsiooni pärssimise ja ekspositsiooni vahel.

Happe inhibitsiooni terapeutiline toime

Refluksösofagiidi paranemine toimub 40 mg esomeprasooliga ligikaudu 78%-l patsientidest nelja nädala ja 93%-l kaheksa nädala järel.

Ühenädalane ravi esomeprasooliga 20 mg kaks korda päevas ja sobivate antibiootikumidega annab *H. pylori* eradikatsiooni ligikaudu 90%-l patsientidest.

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

Ühes 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 happesupressiooniks uuringu avatud osas 40 mg suukaudset esomeprasooli 27 päeva jooksul. Verejooksu retsidiivi esinemissagedus oli 3 päeva jooksul esomeprasooliga ravitud rühmas 5,9%, võrreldes 10,3%-ga platseebo rühmas. 30-ndaks ravijärgseks päevaks oli verejooksu retsidiivi esinemissagedus esomeprasooliga ravitud rühmas 7,7%, võrreldes 13,6%-ga platseeboga.

Teised happe inhibitsiooniga seotud toimed

Ravi jooksul antisekretoorsete ravimitega suureneb seerumis gastriini tase, vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Samal põhjusel suureneb ka kromogranin A (CgA) tase seerumis. 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.

Mõnedel patsientidel on pikaajalise esomeprasoolravi vältel täheldatud ECL-rakkude hulga suurenemist, mis võib olla seotud seerumi gastriinitaseme suurenemisega.

Pikaajalise ravi vältel antisekretoorsete ravimitega on teatatud maonäärmete tsüstide mõnevõrra suurenenud esinemissagedusest. Need muutused on happesekretsiooni väljendunud inhibitsiooni füsioloogiline tagajärg, on healoomulised ning näivad olevat pöörduvad.

Maohappesuse vähenemine mis tahes põhjusel, sealhulgas prootonpumba inhibiitorite tõttu, suurendab normaalselt soolestikus esinevate bakterite arvukust maos. Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada seedetraktiinfektsioonide, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*, ning haiglapatsientidel tõenäoliselt ka *Clostridium difficile* tekkeriski.

Kahes uuringus, milles aktiivne võrdlusravim oli ranitidiin, näitas esomeprasool paremat toimet MSPVA-sid, sealhulgas COX-2-selektiivseid MSPVA-sid, kasutanud patsientide maohaavandite paranemisel.

Kahes uuringus, kus võrdluseks kasutati platseebot, näitas esomeprasool paremat toimet mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ennetamisel MSPVA-sid, sealhulgas COX-2-selektiivseid MSPVA-sid, kasutanud patsientidel (vanuses >60 ja/või eelneva haavandiga).

Lapsed

Uuringus, kus osalesid pikaajalist PPI-ravi saavad gastroösofageaalse reflukshaigusega pediaatrilised patsiendid (<1 kuni 17 aastat vanad), tekkis 61% lastel vähesel määral teadaolevalt kliinilise tähtsusega ECL-rakkude hüperplaasia ilma atroofilise gastridi või kartsinoidi tekketa.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Esomeprasool on happelabiilne ning teda manustatakse suukaudselt maohappekindla kattega graanulitena. *In vivo* toimub muundumine R-isomeeriks ebaolulisel määral. Esomeprasooli imendumine on kiire, kusjuures plasma tippase tekib ligikaudu 1...2 tundi pärast annust. 40 mg üksikannuse absoluutne biosaadavus on 64%, suurenedes 89%-ni korduval üks kord ööpäevas manustamisel. 20 mg esomeprasooli korral on vastavad väärtused 50% ja 68%. Näiv jaotusruumala tasakaaluolekus on tervetel uuritavatel ligikaudu 0,22 l kehakaalu kilogrammi kohta. Esomeprasool seostub 97% ulatuses plasmavalkudega.

Toidu tarbimine aeglustab ja vähendab esomeprasooli imendumist, ehkki sellel puudub oluline mõju

toimele, mida esomeprasool maosisesele happesusele avaldab.

Biotransformatsioon ja eritumine

Esomeprasool metaboliseeritakse täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) poolt. Suurem osa esomeprasooli metabolismist sõltub polümorfsest CYP2C19-st, mis vastutab esomeprasooli hüdroksü- ja demetüülmetaboliitide moodustumise eest. Ülejäänud sõltub teisest spetsiifilisest isovormist, CYP3A4-st, mis vastutab esomeprasooli sulfooni, peamise plasmametaboliidi moodustumise eest.

Alltoodud parameetrid peegeldavad peamiselt farmakokineetikat funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga isikutel, nn „ulatuslikel metaboliseerijatel“.

Plasma kogukliirens on ligikaudu 17 l/h pärast ühekordset annust ja ligikaudu 9 l/h pärast korduvat manustamist. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on pärast korduvat üks kord ööpäevas manustamist ligikaudu 1,3 tundi. Esomeprasooli farmakokineetikat on uuritud annustes kuni 40 mg kaks korda ööpäevas. Plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala suureneb esomeprasooli korduval manustamisel. See suurenemine on annusest sõltuv ning põhjustab korduval manustamisel AUC rohkem kui annusega võrdelist suurenemist. Selline aja- ja annusesõltuvus tuleneb esmase maksapassaaži metabolismi ja süsteemse kliirensi vähenemisest, mis ilmselt on tingitud CYP2C19 ensüümi inhibitsioonist esomeprasooli ja/või tema sulfoonmetaboliidi poolt. Üks kord ööpäevas manustamisel eemaldatakse esomeprasool plasmast annuste vahel täielikult ning puudub kalduvus kuhjuda.

Esomeprasooli peamistel metaboliitidel puudub toime maohappe sekretsioonile. Peaaegu 80% esomeprasooli suukaudsest annusest eritatakse metaboliitidena uriiniga, ülejäänud roojaga. Uriinis leidub vähem kui 1% lähteravimist.

Patsientide eripopulatsioonid

Ligikaudu 2,9±1,5%-l populatsioonist puudub funktsionaalne ensüüm CYP2C19, mistõttu neid kutsutakse „aeglasteks metaboliseerijateks“. Nendel isikutel katalüüsib esomeprasooli metabolismi tõenäoliselt peamiselt CYP3A4. Pärast 40 mg esomeprasooli korduvat üks kord ööpäevas manustamist oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ligikaudu 100% suurem kui funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga isikutel (ulatuslikel metaboliseerijatel). Keskmine plasma tippkontsentratsioon suurenes ligikaudu 60% võrra. Need tulemused ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

Eakad

Esomeprasooli metabolism ei muutu eakatel (vanuses 71...80 aastat) oluliselt.

Pärast 40 mg esomeprasooli ühekordset annust on plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune keskmine pindala naistel ligikaudu 30% suurem kui meestel. Korduva üks kord ööpäevas manustamise järgselt soolisi erinevusi ei täheldata. Nendel tulemustel ei ole esomeprasooli annustamisel tähendust.

Maksakahjustus

Esomeprasooli metabolism võib kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel olla kahjustatud. Maksafunktsiooni raske häire korral väheneb metabolismi kiirus, millest tingituna esomeprasooli plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala kahekordistub. Seetõttu ei tohi raske funktsioonihäire korral ületada maksimumi, 20 mg.

Esomeprasool ega tema peamised metaboliidid ei näita üks kord ööpäevas annustamisel kalduvust kuhjuda.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni vähenemisega patsientidel ei ole uuringuid teostatud. Kuna neerud vastutavad esomeprasooli metaboliitide eritamise, aga mitte lähteaine eliminatsiooni eest, ei eeldata, et neerufunktsiooni häirega patsientidel esomeprasooli metabolism muutuks.

Lapsed

12...18-aastased noorukid

20 mg ja 40 mg esomeprasooli korduval annustamisel oli 12...18-aastastel koguekspositsioon (AUC) ja ravimi plasmakontsentratsiooni maksimumi saavutamiseks kulunud aeg (t_{max}) mõlema esomeprasooli annuse korral sarnane täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised sildavad uuringud (*bridging studies*) ei ole korduva annuse toksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktiivse toksilisuse tavapärase uuringute alusel inimestele erilisi ohte näidanud. Ratseemilise seguga läbi viidud kartsinogeensuse uuringutes rottidel on näidatud ECL-rakkude hüperplaasiat ja kartsinoidi. Sellised toimed maole on rottidel püsiva väljendunud hüpergastrineemia tagajärg, mis on tekkinud teisesena maohappe tootmise vähenemisele ja mida täheldatakse pärast rottide pikaajalist ravi maohappe sekretsiooni pärssijatega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu (pelletid)

Sahharoos

Maisitärklis

Povidoon K30

Naatriumlaaurüülsulfaat

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 3000

Makrogool 6000

Talk

Raske magneesiumkarbonaat

Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1), dispersioon 30%

Polüsorbaat 80

Kapsli kest

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend koosneb OPA/Al/PE + DES film/Al + PE fooliumist

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Blisterpakend koosneb OPA/Al/PVC/Al fooliumist

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

HDPE tabletipurk

Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/Al/PE + DES film/Al + PE foolium): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 gastroresistentset kõvakapslit karbis.

Blisterpakend (OPA/Al/ PVC/Al foolium): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 gastroresistentset kõvakapslit karbis.

HDPE purk PP kinnitusega, kuivatusainega: 98 gastroresistentset kõvakapslit ja kuivatusaine kapsel karbis. Pakendis olevat kuivatusaine kapslit ei tohi süüa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamine maosondi kaudu

1. Avage kapsel, valage pelletid sobivasse süstlasse ning täitke süstal ligikaudu 25 ml vee ja ligikaudu 5 ml õhuga.
Mõne sondi jaoks on vajalik dispersioon 50 ml-s vees, vältimaks sondi ummistumist pelletitega
2. Loksutage süstalt kohe, et graanulid suspensioonis ühtlaselt jaotada.
3. Hoidke süstalt, ots ülespoole, kontrollimaks, et ots ei ole ummistunud.
4. Kinnitage süstal sondi külge, säilitades ülaltoodud asendi.
5. Loksutage süstalt ja asetage ta kohale, ots suunaga allapoole. Süstige 5...10 ml kohe sondi. Pöörake süstal pärast süstimist teistpidi ja loksutage (süstalt tuleb hoida, ots suunaga ülespoole, et vältida otsa ummistumist).
6. Pöörake süstla otsa allapoole ja süstige kohe veel 5...10 ml sondi. Korrake protseduuri kuni süstla tühjenemiseni.
7. Täitke süstal 25 ml vee ja 5 ml õhuga ning korrake vajadusel punktis 5 kirjeldatud, et uhta välja kogu süstlasse jäänud sade. Mõne sondi jaoks on vaja 50 ml vett.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto,
Šmarješka cesta 6,
8501 Novo mesto,
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg: 676310

40 mg: 676410

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.03.2010

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.02.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud veebruaris 2015