

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esomeprazol Krka 20 mg kovat enterokapselit

Esomeprazol Krka 40 mg kovat enterokapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esomeprazol Krka 20 mg kovat enterokapselit

Yksi kova enterokapseli sisältää 20 mg esomepratsolia (magnesiumdihydraattina).

Esomeprazol Krka 40 mg kovat enterokapselit

Yksi kova enterokapseli sisältää 40 mg esomepratsolia (magnesiumdihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	20 mg enterokapselit	40 mg enterokapselit
sakkarosi	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli

20 mg:

Kapselin runko- ja hattuosa ovat hennon vaaleanpunaisia. Kapseli sisältää valkoisia tai melkein valkoisia rakeita.

40 mg:

Kapselin runko- ja hattuosa ovat vaaleanpunaisia. Kapseli sisältää valkoisia tai melkein valkoisia rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esomeprazol Krka -enterokapselien käyttöaiheet aikuisilla ovat:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus

- eroosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito uusiutumisen ehkäisemiseksi
- gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito

Yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa *Helicobacter pylori*-infektion häätöhoitoon sekä

- *Helicobacter pylori*-infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan hoito
- peptisen haavataudin uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on *Helicobacter pylori*-infektioon liittyviä haavaumia

Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa (NSAID) tarvitsevat potilaat

- tulehduskipulääkehoitoon liittyvien mahahaavojen hoito
- tulehduskipulääkehoitoon liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy riskipotilailla

Jatkohoito peptisen haavataudin vuodon uusiutumisen ehkäisyyn laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän hoito

Esomeprazol Krka -enterokapselien käyttöaiheet yli 12-vuotiailla nuorilla:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus

- erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi
- gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito

***Helicobacter pylorin* aiheuttaman pohjukaisuo-lihaavan hoito yhdessä antibioottien kanssa**

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Gastroesofageaalinen refluksisairaus

Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito

40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan. 4 viikon jatkohoitoa suositellaan, jos potilaan esofagiitti ei ole parantunut tai taudin oireet jatkuvat.

Parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi

20 mg kerran vuorokaudessa.

Gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito

Jos potilaalla ei ole esofagiittia, vuorokausiannos on 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan 4 viikossa, potilaalle tulee tehdä jatkotutkimuksia. Kun oireet ovat hävinneet, ylläpitohoitoon voidaan siirtyä 20 mg:n vuorokausiannoksella. Aikuisille voidaan vaihtoehtoisesti käyttää 20 mg:n annosta tarpeen mukaan kerran päivässä. Tulehduskipulääkkeillä (NSAID) hoidetuille potilaille, joilla on maha- ja pohjukaissuolihaavan kehittymisen vaara, ei suositella lääkettä, joka pohjautuu tarvittaessa oireiden ilmaannuttua otettavaan lääkitykseen.

***Helicobacter pylori* -häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa, sekä**

Helicobacter pylori -infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan parantaminen

Maha- ja pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on Helicobacter pylori *-infektioon liittyvä ulkustauti*

Esomeprazol Krka 20 mg yhdessä 1 g amoksisilliinin ja 500 mg klaritromysiinin kanssa, joita kaikkia otetaan kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan.

Tulehduskipulääkkeitä (NSAID) jatkuvasti tarvitseville potilaille

Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan hoito

Tavanomainen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Hoito kestää 4-8 viikkoa.

Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy riskiryhmän potilailla

20 mg kerran vuorokaudessa.

Jatkohoito peptisen haavataudin vuodon uusiutumisen ehkäisyyn laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen

40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan peptisen haavataudin vuodon uusiutumisen ehkäisyyn laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Suosittelun aloitusannos on Esomeprazol Krka 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos tulisi sovittaa yksilöllisesti ja hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin kliinisesti on tarpeellista. Saatavissa olevaan kliiniseen tietoon perustuen suurin osa potilaista on pystytty hoitamaan 80–160 mg esomepratsolin vuorokausiannoksella. Yli 80 mg vuorokausiannos tulee jakaa ja annostella kahdesti vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta, heitä hoidettaessa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa 20 mg enimmäisannosta Esomeprazol Krkaa ei saa ylittää (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Yli 12-vuotiaat nuoret:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus

Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito

40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.

4 viikon jatkohoitoa suositellaan, jos potilaan esofagiitti ei ole parantunut tai taudin oireet jatkuvat.

Parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi

20 mg kerran vuorokaudessa.

Gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito

Jos potilaalla ei ole esofagiittia, vuorokausiannos on 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan 4 viikossa, potilaalle tulee tehdä jatkotutkimuksia. Kun oireet ovat hävinneet, ylläpitohoitoon voidaan siirtyä 20 mg:n vuorokausiannoksella.

Helicobacter Pylorin aiheuttaman pohjukaisuoilihaavan hoito

Sopivan yhdistelmäterapian valinnassa on otettava huomioon viralliset kansalliset, alueelliset ja paikalliset opastukset bakteeriresistenssin, hoidon keston (useimmiten 7 päivää, mutta joskus jopa 14 päivää) ja mikrobilääkkeiden tarkoituksenmukaisen käytön suhteen. Hoidon tulee tapahtua erikoislääkärin valvonnassa.

Annostussuositus:

Paino	Annostus
30–40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Esomeprazol Krka -valmistetta 20 mg, amoksisilliiniä 750 mg ja klaritromysiiniä 7,5 mg/kg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.
> 40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Esomeprazol Krka -valmistetta 20 mg, amoksisilliiniä 1 g ja klaritromysiiniä 500 mg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.

Alle 12-vuotiaat lapset

Esomeprazol Krka -enterokapseleita ei tule antaa alle 12-vuotiaille lapsille, koska sen käytöstä alle 12-

vuotiaille lapsille ei ole kokemusta.

Antotapa

Kapselit on nieltävä kokonaisina ja otettava pienen vesimäärän kanssa. Kapseleita ei saa pureskella tai murskata.

Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, kapselit voidaan myös avata ja rakeet sekoittaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää, sillä enteropäällyste saattaa liueta niihin. Juo vesi, johon rakeet on sekoitettu, heti tai 30 minuutin kuluessa. Huuhtelee lasi puolella lasillisella vettä ja juo huuhteluneste. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilas ei pysty nielemään, kapselit voidaan sekoittaa hiilihapottomaan veteen ja antaa nenä-mahaletkun (koko ≥ 16 Ch) kautta (ks. kohta 6.6).

Älä niele muovipurkissa olevaa kuivatuskapselia.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, substituoiduille bentsimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Esomepratsolia ei saa käyttää samanaikaisesti nefliviiriin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla esiintyy mitä tahansa hälyttäviä oireita (esim. merkitsevää ei-suunniteltua painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksenuksia tai veriulosteita) tai potilaalla epäillään tai todetaan mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, sillä Esomeprazol Krka -hoito voi lievittää oireita ja viivyttää diagnoosia.

Pitkäaikaishoito

Pitkäaikaishoitoa saavia potilaita (etenkin niitä, joiden hoito kestää yli vuoden) on seurattava säännöllisesti.

Käyttö tarpeen mukaan

Potilaita, jotka käyttävät hoitoa tarpeen mukaan, on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heidän oireidensa luonne muuttuu.

Helicobacter pylori -infektion häätö

Kun esomepratsolia määrätään *Helicobacter pylori* -infektion häätöhoitoon, vaikuttavan aineen mahdolliset interaktiot kolmoishoidon kaikkien lääkeaineiden kanssa on otettava huomioon. Klaritromysiini on voimakas CYP3A4-estäjä, joten sen vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset on otettava huomioon, jos potilas käyttää kolmoishoitoa yhdessä muiden CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkkeiden kuten sisapridin kanssa.

Gastrointestinaaliset infektiot

Hoito protonipumpun estäjillä voi hiukan lisätä vaaraa sairastua ruoansulatuskanavan infektiioihin, kuten *Salmonella*- ja *Campylobacter*-bakteerin aiheuttamiin infektiioihin (ks. kohta 5.1).

B12-vitamiinin imeytyminen

Muiden mahahapon muodostusta estävien lääkkeiden tavoin esomepratsoli saattaa vähentää B12-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian vuoksi. Tämä on otettava huomioon potilailla, joiden elimistön B12-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla on riskitekijöitä, jotka voivat vähentää B12-vitamiinin imeytymistä pitkäaikaishoidossa.

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita hoidettiin protonipumpun estäjillä, kuten esomepratsolilla, vähintään kolmen kuukauden ja useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Potilailla saattaa esiintyä vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaniaa, deliriumia, kouristuksia, heitehuimausta ja kammiotakykardiaa, mutta oireet voivat alkaa vaivihkaa ja jäädä huomioimatta. Useimmilla potilailla hypomagnesemia parani magnesiumkorvaushoidon ja protonipumpun estäjän lopettamisen jälkeen.

Jos potilaan hoidon arvioidaan kestävän pitkään, tai jos protonipumpun estäjiä käytetään samanaikaisesti digoksiinin tai hypomagnesemiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim. diureettien) kanssa, hoitohenkilökunnan tulee harkita magnesiumpitoisuuden määrittystä ennen protonipumpun estäjien aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Murtumariski

Protonipumpun estäjät, etenkin suurina annoksina ja pitkään käytettyinä (yli vuosi), saattavat hieman suurentaa lonkka-, ranne- ja selkärankamurtumien riskiä erityisesti iäkkäillä ja potilailla, joilla on muita tunnettuja riskitekijöitä. Havainnointitutkimusten perusteella murtuminen kokonaisriski protonipumpun estäjiä käytettäessä suurenee 10–40 %. Muut riskitekijät voivat olla osasyynä riskin suurenemiseen. Potilaita, joilla on osteoporoosin riski, on hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaan ja heidän kalsiumin ja D-vitamiinin riittävästä saannista on huolehdittava.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Esomeprazol Krka-valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Käyttö yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa

Esomepratsolin antoa yhdessä atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiri/protonipumpun estäjä -yhdistelmää pidetään välttämättömänä, suositellaan kliinisen tilan seurantaa ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. 20 mg:n esomepratsoliannosta ei saa ylittää.

Esomepratsoli on CYP2C19-estäjä. Aloitettaessa ja lopetettaessa hoitoa esomepratsolilla on otettava huomioon sen mahdolliset yhteisvaikutukset CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Klopidoogreelin ja omepratsolin välillä on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5). Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. Varoimenpiteenä esomepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Kun esomepratsolia määrätään otettavaksi tarpeen mukaan, muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutukset esomepratsolin pitoisuuksien vaihteluun plasmassa on otettava huomioon (ks. kohta 4.5).

Vaikutus laboratorikokeisiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Esomeprazol Krka -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

Sakkarooosi

Esomeprazol Krka sisältää sakkarooisia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktosin imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltasasiin vajaatoiminta, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kapseli eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Proteaasi-inhibiittorit

Omepratsolilla on raportoitu olevan yhteisvaikutuksia eräiden proteaasintestäjien kanssa. Näiden raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä tärkeyttä ja mekanismeista ei aina ole tiedossa. Mahan pH:n suureneminen omepratsolihoitoa aikana saattaa muuttaa proteaasintestäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi on CYP2C19:n estäminen. Atatsanaviirilla ja nelfinaviirillä on raportoitu vähentyneitä pitoisuuksia seerumissa, kun niitä on annettu samanaikaisesti omepratsolin kanssa ja siksi samanaikaista annostelua ei suositella. Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni huomattavasti (AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvot pienivät noin 75 %). Atatsanaviiriannoksen suurentaminen 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman 20 mg:n omepratsoliannosta kerran päivässä. Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 36–39 % ja farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8:n keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 75–92 %. 20 mg:n päivittäisellä esomepratsoliannoksella ei ollut vaikutusta amprenaviiri-altistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria). 40 mg:n päivittäisellä omepratsoliannoksella ei ollut vaikutusta lopinaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). Omepratsolin ja esomepratsolin samanlaisista farmakodynaamisista vaikutuksista ja farmakokineettisistä ominaisuuksista johtuen esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4) ja esomepratsolin ja nelfinaviirin samanaikainen annostelu on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

Kohonneita sakinaviirin (samanaikaisesti ritonaviirin kanssa annettaessa) plasmapitoisuuksia (80 - 100 %) on raportoitu annettaessa omepratsolia (40 mg päivittäin) samanaikaisesti. 20 mg:n päivittäisellä omepratsoliannoksella ei ollut vaikutusta darunaviiri- (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna) ja amprenaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). 20 mg:n päivittäisellä esomepratsoliannoksella ei ollut vaikutusta amprenaviiri-altistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria). 40 mg:n päivittäisellä omepratsoliannoksella ei ollut vaikutusta lopinaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna).

Metotreksaatti

Annettaessa yhdessä protonipumppusalpaajien kanssa on metotreksaatin pitoisuuden raportoitu suurenevan joillakin potilailla. Annettaessa metotreksaattia korkeana annoksena on esomepratsolihoitoa keskeyttämistä tarvittaessa harkittava.

Takrolimuusi

On raportoitu, että esomepratsolin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusin pitoisuutta seerumissa. Takrolimuusin pitoisuutta ja munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa) on seurattava tehostetusti ja takrolimuusin annostusta on muutettava tarvittaessa.

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen on riippuvainen mahan pH:sta

Esomepratsolin ja muiden protonipumpun estäjien käyttö vähentää mahahapon eritystä, mikä saattaa vähentää tai lisätä lääkevalmisteiden imeytymistä, jos niiden imeytyminen riippuu mahanlaukun pH:sta. Kuten muita mahalaukun happamuutta vähentäviä lääkevalmisteita käytettäessä, ketokonatsolin, itrakonatsolin ja erlotinibin imeytyminen voi vähentyä ja digoksiinin imeytyminen voi lisääntyä esomepratsolihoitoa aikana. Terveiden koehenkilöiden samanaikainen hoito omepratsolilla

(20 mg päivässä) ja digoksiinilla lisäsi digoksiinin biologista hyötyosuutta 10 %:lla (30 %:iin asti kahdella kymmenestä koehenkilöstä). Digoksiinitoksisuutta on harvoin raportoitu. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa esomepratsolia korkeina annoksina iäkkäille potilaille. Digoksiinin terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta on tuolloin lisättävä.

CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkkeet

Esomepratsoli estää CYP2C19:ää, joka on tärkein esomepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen kun esomepratsolia annetaan samanaikaisesti CYP2C19:n vaikutuksesta metaboloituvien vaikuttavien aineiden, esim. diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin, fenytoiinin jne. kanssa, näiden lääkkeiden pitoisuus plasmassa voi suurentua ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Erityisesti tämä tulee huomioida määrättäessä esomepratsolia käytettäväksi tarpeen mukaan.

Diatsepaami

Kun 30 mg esomepratsolia annettiin samanaikaisesti diatsepaamin kanssa, diatsepaamin CYP2C19-substraatin puhdistuma väheni 45 %.

Fenytoiini

Kun 40 mg esomepratsolia annettiin epilepsiapotilaille samanaikaisesti fenytoiinin kanssa, fenytoiinin minimipitoisuus plasmassa suureni 13 %. Fenytoiinin pitoisuutta plasmassa on syytä seurata esomepratsolihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

Vorikonatsoli

Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi vorikonatsolin (CYP2C19 substraatti) C_{max} -arvoa 15 % ja AUC_{τ} -arvoa 41 %).

Silostatsoli

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymien inhibiittoreita. Vaihtovuoroisessa tutkimuksessa terveille henkilöille annettu 40 mg omepratsoliannos suurensi silostatsolin C_{max} -arvoa 18 % ja AUC_{τ} -arvoa 26 %. Silostatsolin yhden aktiivisen metaboliitin C_{max} suureni 29 % ja AUC 69 %.

Sisapridi

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti sisapridin kanssa 40 mg esomepratsolia, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suureni 32 % ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) piteni 31 %, mutta sisapridin huippupitoisuus plasmassa ei suurentunut merkittävästi. Kun sisapridia annettiin yksinään havaittiin lievästi pidentynyt QT-väli. Annettaessa sisapridia samanaikaisesti esomepratsolin kanssa ei QT-väli pidentynyt edellä mainitusta (ks. myös kohta 4.4).

Varfariini

Kun 40 mg esomepratsolia annettiin kliinisessä tutkimuksessa varfariinihoitoa saaville potilaille, hyytymisajat pysyivät sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tällaisen samanaikaisen lääkehoidon yhteydessä raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkitseviä INR-lukemien kohoamisia. Veren hyytymisajan seuranta suositellaan, kun esomepratsolihoito aloitetaan ja lopetetaan varfariinin tai muiden kumariinijohdosten hoitojen aikana.

Klopidogreeli

Terveille vapaaehtoisille tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu farmakokineettinen (PK) / farmakodynaaminen (PD) yhteisvaikutus klopidogreelin (300 mg:n aloitusannos / 75 mg:n päivittäinen ylläpitoannos) ja esomepratsolin (40 mg suun kautta päivittäin) välillä. Yhteisvaikutus pienensi altistusta klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille keskimäärin 40 % ja (adenosiinidifosfaatin eli ADP:n aikaansaamaa) trombosyyttien aggregaatioon kohdistuvaa enimmäisestoa keskimäärin 14 %.

Yhdessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettiin joko klopidogreelin ja kiinteän yhdistelmävalmisteen (20 mg esomepratsolia + 81 mg asetyylisalisylihappoa) yhdistelmää tai pelkkää klopidogreeliä. Altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille pieneni lähes 40 %. Sen sijaan (ADP:n aikaansaama) trombosyyttien aggregaation enimmäisesto oli näillä tutkittavilla sama sekä pelkkää klopidogreeliä saaneilla että klopidogreelin ja yhdistelmävalmisteen (esomepratsoli + asetyylisalisylihapo) yhdistelmää saaneilla.

Sekä havainnoivissa että kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu epä johdonmukaisia tuloksia esomepratsolin farmakokineettisten/farmakodynaamisten yhteisvaikutusten kliinisistä vaikutuksista vakaviin sydän- ja verisuonitapahtumiin. Klopidogreelin samanaikaista käyttöä tulee välttää varotoimena.

Tutkitut lääkevalmisteet, joilla ei ole kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia

Amoksisilliini ja kinidiini

On osoitettu, ettei esomepratsolilla ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia amoksisilliiniin eikä kinidiiniin farmakokinetiikkaan.

Naprokseeni tai rofekoksibi

Esomepratsolin ja joko naprokseenin tai rofekoksibin samanaikaista käyttöä arvioivissa tutkimuksissa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lyhytaikaisten tutkimusten aikana.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset esomepratsolin farmakokineetiikkaan

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää estävät lääkevalmisteet

Esomepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n avulla. Annettaessa samanaikaisesti esomepratsolia ja CYP3A4:ää estävää klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsolin ja CYP2C19- ja CYP3A4-estäjän samanaikainen anto saattaa johtaa esomepratsolialtistuksen kaksinkertaistumiseen. CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC_τ-arvoa 280 %. Esomepratsoliannoksen säätöä ei yleensä tarvita missään näissä tilanteissa. Esomepratsoliannoksen säätäminen on kuitenkin tarpeen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja jos kyseessä on pitkäaikainen samanaikainen käyttö.

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Lääkeaineet, jotka indusoivat CYP2C19- tai CYP3A4-isoentsyymiä tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma) saattavat vähentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa lisäämällä esomepratsolin metaboloitumista.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esomeprazol Krkan raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta. Esomepratsolin raseemisella seoksella epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistumisesta eivät viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin.

Eläintutkimuksissa esomepratsolilla ei ole havaittu alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Raseemisella seoksella tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole viitteitä raskauteen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvista suorista eikä epäsuorista haitallisia vaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) esomepratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisuuteen liittyviä haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö esomepratsoli äidinmaitoon ihmisellä. Ei ole riittävästi tietoa esomepratsolin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin. Esomepratsolia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa esomepratsolin raseemisella seoksella suun kautta annettuna ei ole ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Esomepratsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Haittavaikutuksia, kuten huimausta (melko harvinainen) ja näköhäiriöitä (harvinaisia), on ilmennyt (katso kohta 4.8). Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, potilaiden ei pidä ajaa autolla eikä käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Päänsärky, vatsakipu, ripuli ja pahoinvointi ovat kliinisissä tutkimuksissa (ja myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä) yleisimmän ilmoitettuja haittavaikutuksia. Lisäksi turvallisuusprofiili on samanlainen eri lääkemuodoilla, käyttöaiheilla, ikäryhmillä ja potilasryhmillä. Mitään annoksista riippuvia haittavaikutuksia ei ole todettu.

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittatapahtumia on todettu tai epäilty esiintyneen esomepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksesta.

Haittavaikutusten yleisyys määritetään seuraavasti:

- Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)
- Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)
- Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$)
- Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$), tuntemattomat (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Elinryhmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri- ja imusuonisto	Harvinainen	Valkosolujen niukkuus, verihütaleteniukkuus
	Hyvin harvinainen	Jyväsolukato, veren kaikkien solumuotojen niukkuus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyyssreaktiot, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Perifeerinen edeema
	Harvinainen	Hyponatremia
	Tuntematon	Hypomagnesemia (katso kohta 4.4); vaikea hypomagnesemia voi korreloitua hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös

		hypokalemiaa.
Psykiatriset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
	Harvinainen	Kiihtymys, sekavuus, depressio
	Hyvin harvinainen	Agressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus, tuntoharhat, uneliaisuus
	Harvinainen	Makuhäiriöt
Silmä	Harvinainen	Näköhäiriöt
Korva ja sisäkorva	Melko harvinainen	Huimaus
Hengitystiet	Harvinainen	Keuhkoputkien seinämän sileiden lihassyiden kouristus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	Melko harvinainen	Suun kuivuminen
	Harvinainen	Suutulehdus, ruoansulatuskanavan kandidaifektio
	Tuntematon	Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Kohonneet maksa-arvot
	Harvinainen	Maksatulehdus, johon saattaa liittyä keltaisuutta
	Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on maksasairaus
Iho	Melko harvinainen	Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	Hiustenlähtö, valoherkkyys
	Hyvin harvinainen	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
	Tuntematon	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4.)
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)
	Harvinainen	Nivelsärky, lihassärky
	Hyvin harvinainen	Lihasten heikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Interstitiaalinen nefriitti; munuaisten vajaatoimintaa on joissakin potilaissa ilmennyt samanaikaisesti
Sukuelimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Gynekomastia
Yleiset ja antokohtaan kohdistuvat	Harvinainen	Huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Tahallisesta esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin rajoitetusti tietoa. 280 mg:n annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikkoutta. Kerta-annoksina 80 mg esomepratsolia ei ole aiheuttanut haitallisia seuraamuksia.

Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, eikä se näin ollen poistu helposti dialyysissä. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, hoidon tulee olla oireenmukaista, ja yleistä supportiivista hoitoa tulee antaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC05

Esomepratsoli on omepratsolin S-isomeeri ja se vähentää mahahapon eritystä spesifisesti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietaalisolun happopumpun spesifinen estäjä. Omepratsolin R- ja S-isomeereillä on samanlaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Vaikutusmekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H^+ , K^+ -ATPaasi-entsyymia eli happopumppua. Se estää sekä basaalista että stimuloitua haponeritystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Annettaessa suun kautta 20 mg tai 40 mg esomepratsolia vaikutus alkaa tunnin kuluessa. Käytettäessä toistuvia 20 mg esomepratsoliannoksia kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan pentagastrinilla aiheutettu maksimaalisen haponerityksen keskiarvo pienenee 90 % mitattuna viidentenä hoitopäivänä 6–7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Kun esomepratsolia annettiin 20 mg suun kautta viiden päivän ajan potilaille, joilla on oireinen gastroesofageaalinen refluksisairaus, mahan pH-arvo oli yli 4 keskimäärin 13 tuntia vuorokaudesta, ja annoksella 40 mg keskimäärin 17 tuntia vuorokaudesta. Kun potilaille annettiin 20 mg esomepratsolia, mahan pH-arvo oli yli 4 vähintään 8 tunnin ajan 76 %:lla, vähintään 12 tunnin ajan 54 %:lla ja vähintään 16 tunnin ajan 24 %:lla potilaista. Vastaavat luvut 40 mg:n esomepratsoliannoksen osalta olivat 97 %, 92 % ja 56 %.

Haponerityksen eston ja altistuksen välinen suhde on osoitettu käyttäen AUC:ta plasman pitoisuuden sijaisparametrina.

Kun esomepratsoliannos on 40 mg, refluksiesofagiitti paranee noin 78 %:lla potilaista neljässä viikossa ja 93 %:lla kahdeksassa viikossa.

Kun hoitona annetaan yhden viikon ajan 20 mg esomepratsolia kahdesti vuorokaudessa samanaikaisesti sopivien antibioottien kanssa, *H. pylori* saadaan häädettyä noin 90 %:lla potilaista.

Komplisoitumattomissa pohjukaissuolihaavoissa haavojen tehokas paraneminen ja oireiden häviäminen eivät viikon kestäneen häättöhoiton jälkeen edellytä hoidon jakamista millään haponeritystä estävällä lääkkeellä.

Satunnaistetussa, kaksosokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla tähytyksessä vahvistettiin mahahaavan verenvuoto Forrest-luokituksella (Ia esiintyi 9 %:lla, Ib 43 %:lla, IIa 38 %:lla tai IIb 10 %:lla), satunnaistettiin saamaan laskimoon annettavaa esomepratsolia (n=375) tai lumelääkettä (n=389). Ne potilaat, joilla havaittiin tähytyksessä verenvuoto, saivat 80 mg esomepratsolia laskimonsisäisesti 30 minuutin ajan ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona esomepratsolia 8 mg/tunti tai lumelääkettä 72 tunnin ajan. 72 tunnin aloitushoitajakson jälkeen kaikki potilaat saivat 40 mg esomepratsolia suun kautta ilman sokkoutusta 27 vuorokauden ajan haponerityksen vähentämiseen. Verenvuotoa esiintyi 3 päivän aikana 5,9 % esomepratsoliryhmässä ja 10,3 % lumelääkeryhmässä. Hoidon jälkeen 30. päivänä verenvuotoa esiintyi 7,7 % esomepratsoliryhmässä ja 13,6 % lumelääkeryhmässä.

Haponerityksen estäjä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Pitkäaikaishoito esomepratsolilla on sekä lapsilla että aikuisilla nostanut ECL-solujen (enterokromaffiinin kaltaisten solujen) määrää. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Käytettäessä haponerityksen estäjä pitkään mahan rauhaskestojen on ilmoitettu lisääntyvän jossakin määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisena seurauksena. Ne ovat hyvänlaatuisia ja ilmeisesti korjautuvia.

Vähentyneen mahalaukun happamuuden, myös protonipumpun estäjien vähentämän happamuuden takia, mahalaukussa bakteerien määrä voi lisääntyä suuremmaksi kuin määrä on normaalista ruoansulatuskanavassa. Hoito protonipumpun estäjillä voi hieman suurentaa vaaraa ruoansulatuskanavan infektioille, kuten *Salmonella*- ja *Campylobacter*-bakteerien aiheuttamille infektioille ja mahdollisesti myös *Clostridium difficile*-tulehdukseen sairaalapotilailla.

Kliininen teho

Esomepratsolin osoitettiin kahdessa tutkimuksessa hoitavan paremmin NSAID-lääkitystä, mukaan lukien COX 2-selektiiviset NSAIDt, saavien potilaiden mahahaavan kuin ranitidiini.

Kahdessa lumekontrolloidussa vertailututkimuksessa esomepratsolin teho oli parempi ehkäisemään maha- ja pohjukaissuolihaavaa NSAID-lääkitystä saavilla potilailla (yli 60-vuotiaita ja/tai aiempi ulkus) mukaan lukien COX 2-selektiiviset NSAIDt.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa pediatriset GERD-potilaat (iältään alle yhdestä 17 ikävuoteen) saivat pitkäaikaishoitoa protonipumpun estäjillä, 61 %:lle lapsista kehittyi lievä ECL-soluhyperplasia, jonka kliininen merkitys on tuntematon, ja ilman atrofisen gastritiin tai karsinoidikasvaimien kehittymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Esomepratsoli ei kestä happoa ja siksi se annetaan suun kautta enteropäällysteisinä rakeina. Muuntuminen R-isomeeriksi *in vivo* on hyvin vähäistä. Esomepratsoli imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Absoluuttinen

hyötyosuus on 64 % 40 mg kerta-annoksen jälkeen ja nousee 89 %:iin kerran päivässä otettujen toistuvien annosten jälkeen. Vastaavat luvut 20 mg:n esomepratsoliannoksien osalta ovat 50 % ja 68 %.

Ruoka sekä hidastaa että pienentää esomepratsolin imeytymistä. Ruoka ei kuitenkaan vaikuta merkittävästi esomepratsolin mahan happamuuteen kohdistuvaan vaikutukseen.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus vakaassa tilassa on noin 0,22 l/kg terveillä koehenkilöillä. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin 97 %.

Biotransformaatio Esomepratsoli metaboloituu täysin sytokromi P450 -järjestelmän (CYP) kautta. Sen metabolia riippuu pääosin polymorfisessa muodossa olevasta CYP2C19:stä, joka vastaa esomepratsolin hydroksi- ja desmetyylimetaboliittien muodostumisesta. Loppuosan metabolia riippuu toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:stä, joka vastaa plasman päämetaboliitin esomepratsolisulfonin muodostumisesta.

Eliminaatio

Seuraavat parametrit heijastavat farmakokinetiikkaa lähinnä niillä henkilöillä, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi eli ns. nopeilla metaboloijilla.

Kokonaisplasmapuhdistuma on kerta-annoksen jälkeen noin 17 l/h ja toistuvien annosten jälkeen noin 9 l/h. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 1,3 tuntia toistuvien vuorokausikerta-annosten jälkeen. Esomepratsoli poistuu kokonaan plasmasta annosten välillä, eikä viitteitä kumuloitumisesta ole havaittavissa, kun sitä otetaan kerran vuorokaudessa.

Esomepratsolin päämetaboliitit eivät vaikuta mahahapon eritykseen. Lähes 80 % suun kautta otetusta esomepratsoliannoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina ja loput ulosteisiin. Alle 1 % kantälääkkeestä päätyy virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu 40 mg kahdesti vuorokaudessa -annokseen saakka. Plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala suurenee toistuvien esomepratsoliannosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaa ja toistuvia annoksia käytettäessä annoksen suurentuessa AUC-arvo kasvaa suhteessa enemmän. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähenemisestä, joka puolestaan todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen sulfonimetaboliitti estävät CYP2C19-entsyymiä.

Erityispotilasryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin $2,9 \pm 1,5$ %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä. Heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 40 mg esomepratsolia, heillä plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala oli keskimäärin 100 % suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni noin 60 %. Nämä havainnot eivät vaikuta esomepratsolin annostukseen.

Sukupuoli

Kun esomepratsolia annettiin kerta-annoksena 40 mg, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala naisilla on keskimäärin 30 % korkeampi kuin miehillä. Toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa eroja sukupuolten välillä ei ollut eikä esomepratsolin annostelua tarvitse muuttaa.

Maksan vajaatoiminta

Esomepratsolin metabolia voi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla heikentyä. Metabolia hidastuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ja tällöin esomepratsolin plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala kaksinkertaistuu. Siksi vaikeassa maksan vajaatoiminnassa 20 mg enimmäisannosta ei saa ylittää.

Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumistaipumusta, kun sitä käytetään kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska munuaiset huolehtivat esomepratsolin metaboliittien erittymisestä, muttei kantälääkkeen eliminaatiosta, esomepratsolin metabolian ei odoteta muuttuvan potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Iäkkäät

Esomepratsolin metabolia ei merkittävästi muutu iäkkäillä henkilöillä (71–80 v).

Pediatriset potilaat

Nuoret 12–18-vuotiaat:

Kokonaisaltistuminen (AUC) ja plasman huippupitoisuuden ajankohta (t_{max}) 12–18-vuotiailla vastasivat aikuisten arvoja, kun esomepratsolia annettiin toistuvasti 20 mg ja 40 mg annoksina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenistä potentiaalia sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten eikliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä:

Rotilla raseemista seosta käyttäen tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisen aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta. Niitä havaitaan rotilla, joille hapon erityksen estäjä on annettu pitkään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö (rakeet):

Sakkarosi
Maissitärkkelys
Povidoni K30
Natriumlauryylisulfaatti
Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3000
Makrogoli 6000
Talkki
Magnesiumkarbonaatti
Metakryylihapo-etyyliakryylikopolymeeri (1:1)
Polysorbaatti 80

Kapselikuori:

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)

Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus/HDPE-muovipurkki
2 vuotta.

HDPE muovipurkki ensimmäisen avaamisen jälkeen
Valmiste on käytettävä 6 kuukauden kuluessa. Pidä purkki tiivisti suljettuna kosteudelta suojaamiseksi.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/polyeteeni + DES-kalvo/alumiini + polyteenifolio)
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC/alumiinifolio)
Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Muovipurkki (HDPE)
Pidä purkki tiivisti suljettuna kosteudelta suojaamiseksi.
Lääkevalmisteen säilytys ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/polyeteeni + DES-kalvo/alumiini + polyteenifolio): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 kovaa enterokapselia pahvikotelossa.

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC/alumiinifolio): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 kovaa enterokapselia pahvikotelossa.

Muovipurkki (HDPE), jossa polypropeenisoljii ja kuivauskapseli: 98 kovaa enterokapselia ja kuivauskapseli kotelossa. Älä niele muovipurkissa olevaa kuivatuskapselia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.
Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Anto nenä-mahaletkun kautta (koko ≥ 16 Ch)

1. Avaa kapseli ja tyhjennä rakeet sopivaan ruiskuun ja käytä ruisku noin 25 ml:lla vettä ja noin 5:lla ml ilmaa. Joitakin nenä-mahaletkuja käytettäessä kapselin sisältö on sekoitettava 50 ml:aan vettä, jotta rakeet eivät tukkisi letkua.
2. Ravistele ruiskua välittömästi, jotta rakeet jakautuisivat tasaisesti suspensioon.
3. Pidä ruiskun kärki ylöspäin ja tarkista, ettei kärki ole tukkeutunut.
4. Liitä ruisku nenä-mahaletkuun niin, että ruiskun kärki on koko ajan ylöspäin.

5. Ravistele ruiskua ja käännä sen kärki alaspäin ja injisoi välittömästi 5–10 ml liuosta letkuun. Käännä ruisku injisoinnin jälkeen toispäin ja ravista (ruiskua on pidettävä kärki ylöspäin, jotta vältetään kärjen tukkeutuminen).
6. Käännä ruiskun kärki alaspäin ja injisoi toiset 5–10 ml letkuun. Toista edellä kuvatut vaiheet kunnes ruisku on tyhjä.
7. Jos ruiskuun jää sakkaa, täytä ruisku 25 ml:lla vettä ja 5 ml:lla ilmaa ja toista vaihetta 5, jos jäljelle jäänyt sakka tarvitsee huuhtelun. Joitakin nenä-mahaletkuja varten tarvitaan 50 ml vettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
118 72 Tukholma
Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 27287
40 mg: 27288

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.3.2010
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.4.2020