

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esomeprazol Orion 20 mg enterotabletti
Esomeprazol Orion 40 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää: 20 mg esomepratsolia (amorfisena esomepratsolimagnesiumina).
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää enintään 27,45 mg sakkaroosia.

Yksi tabletti sisältää: 40 mg esomepratsolia (amorfisena esomepratsolimagnesiumina).
Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää enintään 54,90 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

20 mg: Vaalean tilienpunainen tai ruskea, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”E5” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

40 mg: Vaalean tilienpunainen tai ruskea, soikea, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toiselle puolelle on kaiverrettu ”E6” ja toisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esomeprazol Orion -enterotablettien käyttöaiheet aikuisille ovat:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- eroosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi
- gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) oireenmukainen hoito.

***Helicobacter pylori*in häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa**

- *Helicobacter pylori*in liittyvän pohjukaissuolihaavan parantaminen
- maha- ja pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on *Helicobacter pylori*in liittyvä ulkustauti.

Tulehduskipulääkkeitä (NSAID) jatkuvasti tarvitsevien potilaiden

- tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoito
- tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy riskiryhmän potilailla.

Uusiutuneen vuotavan peptisen ulkustaudin pitkäaikainen estohoito, kun hoito on aloitettu laskimonsisäisesti.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito.

Esomeprazol Orion -enterotablettien käyttöaiheet nuorille 12:sta ikävuodesta lähtien:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi
- gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) oireenmukainen hoito.

***Helicobacter pylorin* häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa**

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.
Potilaille, joiden esofagiitti ei ole parantunut tai joiden oireet jatkuvat, suositellaan neljä viikkoa kestävä jatkohoitoa.
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi
20 mg kerran vuorokaudessa.
- gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) oireenmukainen hoito
Jos potilaalla ei ole esofagiittia, vuorokausiannos on 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan neljässä viikossa, jatkotutkimukset ovat tarpeen. Kun oireet ovat hävinneet, siirrytään ylläpitohoitoon 20 mg:n vuorokausiannoksella. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 20 mg:n annosta tarpeen mukaan kerran päivässä. Tulehduskipulääkkeillä (NSAID) hoidetuilla potilailla, joilla on maha- ja pohjukaissuolihaavan kehittymisen riski, ei suositella lääkettä, joka pohjautuu tarvittaessa oireiden ilmaannuttua otettavaan lääkitykseen.

***Helicobacter pylorin* häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa**

- *Helicobacter pylorin* liittyvän pohjukaissuolihaavan parantaminen
- maha- ja pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on *Helicobacter pylorin* liittyvä ulkustauti

20 mg Esomeprazol Orion -tabletteja, 1 g amoksisilliiniä ja 500 mg klaritromysiiniä, joita kaikkia otetaan kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan.

Tulehduskipulääkkeitä (NSAID) jatkuvasti tarvitsevat potilaat

- Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan 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.

Uusiutuneen vuotavan peptisen ulkustaudin pitkäaikainen estohoito, kun hoito on aloitettu laskimonsisäisesti

40 mg kerran päivässä 4 viikon ajan uusiutuneen vuotavan peptisen ulkustaudin estohoitoon, kun hoito on aloitettu laskimonsisäisesti.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Suosittelun aloitusannos on Esomeprazol Orion -tabletti 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:n vuorokausiannoksella. Yli 80 mg:n vuorokausiannos tulee jakaa ja annostella kahdesti vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, 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 vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille henkilöille.

Pediatriset potilaat

Nuoret 12:sta ikävuodesta lähtien

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.
Potilaalle, joiden esofagiitti ei ole parantunut tai joiden oireet jatkuvat, suositellaan neljä viikkoa kestävää jatkohoitoa.
- Parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi
20 mg kerran vuorokaudessa.
- Gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) oireenmukainen hoito
Jos potilaalla ei ole esofagiittia, vuorokausiannos on 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan neljässä viikossa, jatkotutkimukset ovat tarpeen. Kun oireet ovat hävinneet, siirrytään ylläpitohoitoon 20 mg:n vuorokausiannoksella.

Helicobacter Pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan 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 Orionia 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 Orionia 20 mg, amoksisilliiniä 1 g ja klaritromysiiniä 500 mg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan. |

Alle 12-vuotiaat lapset

Esomeprazol Orion -tabletteja ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille, koska niiden käytöstä alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole kokemusta. Muut esomepratsolin farmaseuttiset muodot saattavat sopia paremmin tälle ikäryhmälle.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina nesteen kera. Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata. Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia, voivat sekoittaa tabletit ½ lasilliseen hiilihapotonta vettä. Tabletteja ei saa sekoittaa muihin nesteisiin, koska enteropäälyste saattaa liueta. Sekoita, kunnes tabletti on hajonnut ja juo liuos heti tai viimeistään 30 minuutin kuluessa. Huuhtelee lasi ½ lasillisella vettä ja juo huuhteluvesi. Liuoksessa olevia rakeita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilas ei pysty nielemään, voidaan tabletit sekoittaa hiilihapottomaan veteen ja liuos antaa nenä-mahaletkun kautta. On tärkeää tutkia valitun ruiskun ja letkun sopivuus huolella.

Tarkemmat sekoitus- ja anto-ohjeet on esitetty kohdassa 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsimidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Esomepratsolia ei tule käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (esim. merkitsevää selittämätöntä painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriötä, verioksennuksia tai veriulosteita) ja epäilty tai todettu mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, koska Esomeprazol Orion -hoito voi lievittää oireita ja viivästyttää diagnoosia.

Pitkäaikaishoito

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

Käyttö tarpeen mukaan

Potilaita, jotka käyttävät esomepratsolia tarpeen mukaan, kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli heidän oireidensa luonne muuttuu.

Helicobacter pylori häätö

Käytettäessä esomepratsolia *Helicobacter pylori* häätöön, yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden kolmoishoidossa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa tulee ottaa huomioon.

Klaritromysiini on tehokas CYP3A4:n estäjä ja siten vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa tulee huomioida, kun kolmoishoitoa annetaan potilaille, jotka samanaikaisesti käyttävät CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia valmisteita (esim. sisapridi).

Maha-suolikanavan tulehdukset

Protonipumpun estäjillä annettava hoito saattaa suurentaa hieman maha-suolikanavan infektioiden, kuten salmonella- ja kampylobakteeri-infektioiden, vaaraa (ks. kohta 5.1).

B₁₂-vitamiinin imeytyminen

Kuten kaikki haponeritystä salpaavat lääkkeet, esomepratsoli voi aiheuttaa hypo- tai aklorhydriaa heikentäen siten B₁₂-vitamiinin (syanokobalamiinin) imeytymistä. Tämä on otettava huomioon pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla, joiden B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla B₁₂-vitamiinin imeytyminen on vaarassa heikentyä.

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten esomepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaanisia lihassupistuksia, sekavuutta, kouristelua, huimausta ja kammiooperaisia rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja

olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Murtumien riski

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (> 1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkka-, ranne-, tai nikamamurtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI-lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Samanaikainen käyttö 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:an yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. Esomepratsoli 20 mg –annosta ei saa ylittää.

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

Esomepratsolin pitoisuus plasmassa vaihtelee käytettäessä esomepratsolia hoitona tarpeen mukaan, jolloin muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vasta-aiheet on otettava huomioon. Ks. kohta 4.5.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

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

Sakkarooosi

Valmiste sisältää sakkarooosia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasaasi -entsyymien vajaatoiminta, ei pitäisi käyttää valmistetta.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi esomepratsolihoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittauksia (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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Proteasiin estäjät

Omepratsolilla on raportoitu yhteisvaikutuksia joidenkin proteasiin estäjien kanssa. Näiden raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ja niiden taustalla olevaa mekanismia ei aina

tunnetta. Mahan pH:n suureneminen omepratsolihoiton aikana saattaa muuttaa proteaasin estäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi on CYP2C19:n estyminen.

Atatsanaviirilla ja nelfinaviirillä on raportoitu vähentyneitä pitoisuuksia plasmassa, 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 pienenevät noin 75 %). Atatsanaviiri-annoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) 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 omepratsoli 20 mg kerran päivässä annosta. 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 %. 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. Omepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta darunaviiri- (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna) ja amprenaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). Esomepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta amprenaviiri-altistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiriä). Omepratsoli 40 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta lopinaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna).

Metotreksaatti

Annattaessa yhdessä protonipumppusalpaajien kanssa on metotreksaatin pitoisuuden raportoitu suurenevan joillakin potilailla. Annattaessa metotreksaattia korkeana annoksena on esomepratsolihoiton 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 esomepratsolihoiton 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 annattaessa esomepratsolia korkeina annoksina iäkkäille potilaille. Digoksiinin terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta on tuolloin lisättävä.

CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet

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

Diatsepaami

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

Fenytoiini

Kun epilepsiapotilaille annettiin samanaikaisesti fenytoiinin kanssa 40 mg esomepratsolia, 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-arvoa 41 %.

Silostatsoli

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymien inhibiittoreita. Vaihdevuoroisessa tutkimuksessa terveille henkilöille annettu 40 mg omepratsoliannos suurensi silostatsolin C_{\max} -arvoa 18 % ja AUC -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 kliinisessä tutkimuksessa annettiin 40 mg esomepratsolia varfariinihoitoa saaville potilaille, pysyivät hyyttymisajat sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tällaisen yhdistelmä-lääkityksen yhteydessä raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkitseviä INR-lukemien kohoamisia. Veren hyyttymisen seuranta suositellaan siksi varfariinin tai muiden kumariinijohdosten ja esomepratsolin yhdistelmähoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten tulokset ovat osoittaneet farmakokineettisiä/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia klopidogreelin (300 mg:n latausannos / 75 mg:n päivittäinen ylläpitoannos) ja esomepratsolin (40 mg/vrk suun kautta) välillä. Ne johtivat klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähenemiseen keskimäärin 40 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihituleiden aggregaation maksimaalisen estymisen vähenemiseen keskimäärin 14 %.

Annettaessa klopidogreelia terveille vapaaehtoisille yhdessä esomepratsolin (20 mg) ja asetyyლისalisyylihapon (81 mg) yhdistelmävalmisteen kanssa todettiin klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähentyvän lähes 40 % verrattuna pelkän klopidogreelin antoon. ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation maksimaalinen estyminen oli kuitenkin samansuuruisista molemmista ryhmissä.

Sekä havainnoivista että kliinisistä tutkimuksista on raportoitu ristiriitaisia tietoja esomepratsolin farmakokineettisten/farmakodynaamisten yhteisvaikutusten kliinisestä merkityksestä merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien suhteen. Varmuuden vuoksi on esomepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä vältettävä.

Tutkitut lääkevalmisteet, joilla ei ole kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia

Amoksisilliini ja kinidiini

On osoitettu, ettei esomepratsolilla ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia amoksisilliinin eikä kinidiinin farmakokinetiikkaan.

Naprokseeni tai rofekoksibi

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

Muiden lääkkeiden 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 yli kaksinkertaistumiseen. CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC_τ-arvoa 280 %. Esomepratsoliannostuksen säätöä ei yleensä tarvita. Esomepratsoliannoksen säätäminen on kuitenkin tarpeen potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja jos kyseessä on pitkäaikainen esomepratsolin ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö.

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Lääkeaineet, jotka indusoivat CYP2C19:a tai CYP3A4:a tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma) saattavat vähentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa lisäämällä esomepratsolin puhdistumaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esomepratsolin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta. Eomepratsolin raseemisella seoksella epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistuksesta 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 haitallisista vaikutuksista. 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. Tutkimuksia ei ole tehty imettävillä naisilla. Siksi esomepratsolia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Esomepratsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. 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 yleinen $\geq 1/10$, yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavilla oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Elinjärjestelmä | Yleisyys | Haittavaikutus |
|--|-------------------|---|
| Veri ja imukudos | Harvinainen | Leukopenia, trombosytopenia |
| | Hyvin harvinainen | Agranulosytopenia, pansytopenia |
| Immuunijärjestelmä | Harvinainen | Yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki |
| Aineenvaihdunta ja ravitsemus | Melko harvinainen | Perifeerinen edeema |
| | Harvinainen | Hyponatremia |
| | Tuntematon | Hypomagneemia (ks. kohta 4.4): vaikea hypomagneemia voi korreloida hypokalsemian kanssa. Hypomagneemia voi olla myös liittyneenä hypokalemiaan. |
| Psyykkiset häiriöt | Melko harvinainen | Unetomuus |
| | Harvinainen | Kiihtymys, sekavuus, masennus |
| | Hyvin harvinainen | Aggressiivisuus, hallusinaatiot |
| Hermosto | Yleinen | Päänsärky |
| | Melko harvinainen | Heitehuimaus, tuntoharhat, uneliaisuus |
| | Harvinainen | Makuhäiriöt |
| Silmät | Harvinainen | Näköhäiriöt |
| Kuulo ja tasapainoelin | Melko harvinainen | Huimaus |
| Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina | Harvinainen | Bronkospasmi |
| Ruoansulatuselimistö | Yleinen | Vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset) |
| | Melko harvinainen | Suun kuivuminen |
| | Harvinainen | Suutulehdus, ruoansulatuskanavan sieni-infektio |
| | Tuntematon | Mikroskooppinen koliitti |
| Maksa ja sappi | Melko harvinainen | Kohonneet maksaentsyymien arvot |
| | Harvinainen | Maksatulehdus, johon voi liittyä keltaisuutta |
| | Hyvin harvinainen | Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, jolla on maksasairaus |
| Iho ja ihonalainen kudos | 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 | Lonkka-, ranne- tai selkärankamurtuma (ks. kohta 4.4) |
| | Harvinainen | Nivelsärky, lihassärky |
| | Hyvin harvinainen | Lihasten heikkous |
| Munuaiset ja virtsatiet | Hyvin harvinainen | Interstitiaalinen nefriitti; joillakin potilailla on raportoitu samanaikainen munuaisten vajaatoiminta |
| Sukupuolielimet ja rinnat | Hyvin harvinainen | Gynekomastia |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Harvinainen | Huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu |

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteenhyöty-haitta –tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

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 proteiineihin suuressa määrin eikä se näin ollen poistu helposti dialyysissä. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, hoidon tulee olla oireenmukaista, ja supportiivinen hoito on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet; protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02B C05

Omepratsolin S-isomeeri esomepratsoli vähentää mahahapon eritystä tarkasti 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 erittäin happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺K⁺-ATPasi-entsyymiä 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:n esomepratsoliannoksia kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan pentagastrinilla aiheutettu maksimaalisen haponerityksen keskiarvo pienenee 90 % 6–7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta viidentenä hoitopäivänä mitattuna.

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 häätöhoidon jälkeen edellytä hoidon jatkamista millään haponeritystä estävällä lääkkeellä.

Randomoidussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli endoskooppisesti todettu peptisen haavan aiheuttama verenvuoto (Forrest Ia 9 %, Ib 43 %, Iia 38 % tai Iib 10 %), randomoitiin siten, että esomepratsoli-infuusioliuosta sai 375 ja plaseboa 389 potilasta. Endoskooppisesti todennetun hemostaasin jälkeen potilaat saivat joko 80 mg esomepratsolia laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin jatkuvana 8 mg/h laskimoinfuusiona, tai plaseboa 72 tunnin ajan. 72 tunnin jälkeen kaikki potilaat saivat 40 mg esomepratsolia oraalisesti 27 päivän ajan haponerityksen estämiseksi avoimena tutkimuksena. Verenvuodon uusiutumista esiintyi 3 vuorokauden aikana 5,9 %:lla esomepratsolia saaneilla potilailla ja vastaavasti 10,3 %:lla plaseboa saaneilla potilailla. 30 vuorokauden kuluttua verenvuodon uusiutumista esiintyi 7,7 %:lla esomepratsolia saaneilla ja vastaavasti 13,6 %:lla plaseboa saaneilla potilailla.

Haponerityksen estäjiä 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.

Pitkäaikaishoidon esomepratsolilla on sekä lapsilla että aikuisilla havaittu nostavan ECL-solujen määrää. Muutos johtuu mahdollisesti seerumin suurentuneesta gastrinipitoisuudesta. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Käytettäessä haponerityksen estäjiä pitkään mahan rauhaskystojen on ilmoitettu lisääntyvän jossakin määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisena seurauksena, ja ne ovat hyvänlaatuisia ja ilmeisesti korjautuvia.

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen ja mahdollisesti myös *Clostridium difficile*-tulehdukseen sairaalapotilailla.

Kliininen teho

Kahdessa tutkimuksessa, joissa käytettiin ranitidiiniä aktiivisena vertailuaineena, esomepratsolin tehon osoitettiin olevan parempi tulehduskipulääkkeitä, COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet mukaan lukien, käyttävien potilaiden mahan haavaumien paranemisessa.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa vertailuvalmisteena käytettiin lumelääkettä, esomepratsolin tehon osoitettiin olevan parempi tulehduskipulääkkeitä, myös COX-2-selektiivisiä tulehduskipulääkkeitä, käyttävien potilaiden (iältään yli 60 vuotta ja/tai potilaalla ollut aiempia haavaumia) maha- ja pohjukaissuolihaavaumien estossa.

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa pediatriset GERD-potilaat (iältään alle yhdestä 17 ikävuoteen) saivat pitkäaikaishoitoa protonipumppusalpaajalla, 61%:lle lapsista kehittyi lievä ECL-soluhyperplasia, jonka kliininen merkitys on tuntematon, ja ilman atrooppisen gastritiin tai karsinoidikas vaimien 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:n 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 on vakaassa tilassa terveillä koehenkilöillä noin 0,22 l/kg. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin 97-prosenttisesti.

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 toistuvien vuorokausikerta-annosten jälkeen noin 1,3 tunnissa. 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 lääkeaine pitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala suurenee toistuvien esomepratsoliannosten

jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaa, ja toistuvia annoksia käytettäessä annoksen suurentuessa AUC 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, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 40 mg esomepratsolia, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala oli heillä keskimäärin 100 % suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni noin 60 %. Esomepratsolin annostelua ei kuitenkaan tarvitse muuttaa em. löydösten perusteella.

Sukupuoli

Kun esomepratsolia annettiin kerta-annoksena 40 mg, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala on keskimäärin 30 % suurempi naisilla kuin miehillä. Toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa sukupuolten välillä ei ollut eroja 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. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei 20 mg:n enimmäisannosta saa ylittää. Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumistaipumusta, kun sitä käytetään kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Koska munuaiset huolehtivat esomepratsolin metaboliittien, mutta eivät kantälääkkeen eliminaatiosta, esomepratsolin metabolian ei odoteta muuttuvan potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Iäkkäät

Esomepratsolin metabolia ei muutu merkitsevästi iäkkäillä henkilöillä (71-80-vuotiailla).

Pediatriset potilaat

12–18-vuotiaat nuoret:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenistä potentiaalia sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten eiklinisten 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 raseemisella seoksella tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisestä aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta, ja niitä havaitaan rotilla, joille on annettu haponerityksen estäjiä pitkään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

20 mg:n ja 40 mg:n tabletit

Tabletin ydin

Hydroksipropyylise lluloosa (E 463)

Krospovidoni (tyyppi A)

Päällyste

Povidoni (K30)

Makrogoli 400

Makrogoli 4000

Makrogoli 6000

Hypromelloosiftalaatti (HP-55S)

Hypromelloosiftalaatti (HP-50)

Dietyyliftalaatti

Hydroksipropyylise lluloosa

Mikrokiteinen selluloosa (PH 101)

Mikrokiteinen selluloosa (PH 112)

Krospovidoni (tyyppi B)

Natriumstearyylifumaraatti

Opadry 03B86651 ruskea

(HMPC 2910/Hypromelloosi 6cP

Titaanidioksidi [E 171],

Makrogoli/PEG400

Punainen rautaoksidi [E 172])

Sokeripallot (sakkaroosi ja maissitärkkelys)

Talkki (E 553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

OPA-Al-PE-kuivausaine-HDPE/Al-läpipainopakkaus:

3 vuotta

PA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus:

3 vuotta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

20 mg ja 40 mg:

OPA-Al-PE-kuivausaine-HDPE/Al-läpipainopakkaus tai PA-Al-PVC/Al-läpipainopakkaus: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Anto nenä-mahaletkun kautta

1. Laita tabletti sopivaan ruiskuun ja lisää ruiskuun noin 25 ml vettä ja noin 5 ml ilmaa. Joissakin letkuissa on käytettävä 50 ml vettä, jotta rakeet eivät tukkisi letkua.
2. Ravista ruiskua heti noin 2 minuutin ajan, jotta tabletti liukenee.
3. Pitele ruiskua kärki ylöspäin ja tarkista, ettei kärki ole tukkeutunut.
4. Pidä ruiskua edelleen samassa asennossa ja kiinnitä se letkuun.
5. Ravista ruiskua ja käännä se kärki alaspäin. Injisoi heti 5–10 ml letkuun. Käännä ruisku ylösalaisin injektion jälkeen ja ravista (ruiskua on pidettävä kärki ylöspäin, jotta kärki ei tukkeudu).
6. Käännä ruiskun kärki alaspäin ja injisoi toiset 5–10 ml letkuun. Toista tätä, kunnes ruisku on tyhjä.
7. Lisää ruiskuun 25 ml vettä ja 5 ml ilmaa. Toista kohta 5, jos ruiskuun jäänyttä sakkaa on huuhdeltava. Joissakin letkuissa on käytettävä 50 ml vettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Alankomaat

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

20 mg: 28132
40 mg: 28133

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 28.1.2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

3.4.2018