

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esomekra 20 mg enterokapseli, kova  
Esomekra 40 mg enterokapseli, kova

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova enterokapseli sisältää 20 mg tai 40 mg esomepratsolia (esomepratsolimagnesiumdihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	20 mg enterokapseli, kova	40 mg enterokapseli, kova
sakkaroosi	28,464 - 32,556 mg	56,928 - 65,111 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

20 mg: Kapselin runko- ja hattuosat ovat hennon vaaleanpunaiset. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

40 mg: Kapselin runko- ja hattuosat ovat vaaleanpunaiset. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia rakeita.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Esomekra enterokapseleiden käyttöaiheet ovat:

#### Gastroesofageaalinen refluksitauti

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

#### Helicobacter pylori -infektion häätöhoito yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa

- *Helicobacter pylori* -infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan hoito sekä
- peptisten haavojen uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on todettu *Helicobacter pylori* -infektioon liittyviä haavaumia

#### Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa (NSAID) tarvitsevat potilaat

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

#### Pitkäaikaishoito peptisten haavojen vuodon uusiutumisen ehkäisemiseksi laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen

#### Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

## 4.2 Annostus ja antotapa

Kapselit on nieltävä kokonaisina, pienen vesimäärän kera. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, kapselit voi myös avata ja rakeet sekoittaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää, sillä enteropäällyste saattaa liueta niihin. Vesimäärä, johon rakeet on sekoitettu, on juotava heti tai viimeistään 30 minuutin kuluessa. Lopuksi lasi huuhdellaan puolella lasillisella vettä, joka myös juodaan. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilas ei pysty nielemään, voi kapseleiden sisältämät rakeet sekoittaa hiilihapottomaan veteen ja antaa nenämahaletkun kautta. On tärkeää, että valitun ruiskun ja letkun soveltuvuus tähän tarkoitukseen selvitetään huolellisesti ennen lääkkeen antoa (ks. kohta 6.6).

### Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

#### Gastroesophageaalinen refluksitauti

- *Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito*  
40 mg kerran vuorokaudessa neljän viikon ajan.  
neljän viikon jatkohoitoa suositellaan, jos potilaan esofagiitti ei ole parantunut tai taudin oireet jatkuvat.
- *Parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi*  
20 mg kerran vuorokaudessa.
- *Gastroesophageaalisen refluksitaudin oireenmukainen hoito*  
Jos potilaalla ei ole esofagiittia, on vuorokausiannos 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan neljässä viikossa, on potilaalle tehtävä jatkotutkimuksia. Kun oireet ovat hävinneet, voidaan oireet pitää hallinnassa 20 mg:n/vrk ylläpitoheidolla. Aikuisille voi vaihtoehtoisesti käyttää 20 mg:n annosta otettuna tarpeen mukaan kerran päivässä. Tulehduskipulääkehoitoa (NSAID) saaville potilaille, joiden riski maha- ja pohjukaissuolihaavan kehittymiselle on tavallista suurempi, ei suositella tarpeen mukaan otettavaa lääkehoitoa oireiden hallussa pitämiseksi.

### Aikuiset

#### Helicobacter pylori -infektion häätöhoito yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa

- *Helicobacter pylori -infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan parantaminen sekä peptisten haavojen uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on todettu Helicobacter pylori -infektioon liittyviä haavaumia*  
Esomekra 20 mg yhdessä 1 g:n amoksisilliini- ja 500 mg:n klaritromysiiniannosten kanssa. Kaikki em. lääkkeet otetaan kahdesti vuorokaudessa seitsemän päivän ajan.

#### Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa (NSAID) tarvitsevat potilaat

- *Tulehduskipulääkehoitoon liittyvien mahahaavojen hoito:*  
Tavanomainen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Hoito kestää 4-8 viikkoa.
- *Tulehduskipulääkehoitoon liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy riskipotilailla:*  
20 mg kerran vuorokaudessa.

#### Pitkäaikaishoito peptisten haavojen vuodon uusiutumisen ehkäisemiseksi laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen

- 40 mg kerran vuorokaudessa neljän viikon ajan peptisten haavojen vuodon uusiutumisen ehkäisemiseksi laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen.

#### Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

- Suositeltu aloitusannos on Esomekra 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Annosta olisi sovitettava yksilöllisesti ja hoitoa jatkettava niin kauan kuin kliinisesti on tarpeen. Saatavilla olevan kliinisen tiedon perusteella oireet ovat suurimmalla osalla potilaista pysyneet

hallinnassa 80-160 mg:n esomepratsolivuorokausiannoksin. Yli 80 mg:n vuorokausiannokset on jaettava, ja annosteltava kahdesti vuorokaudessa.

#### Alle 12-vuotiaat lapset

Esomekra enterokapseleita ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa, sillä kokemusta tämän potilasryhmän hoidosta ei ole.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta, on heidän hoidossaan noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### lääkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Pakkauksessa olevaa kuivausainekapselia ei saa niellä.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tunnettu yliherkkyys esomepratsolille, substituoiduille bentsimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Esomepratsolia ei saa käyttää yhdessä nelfinaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Jos potilaalla esiintyy mitä tahansa hälyttäviä oireita (esim. merkittävää, ei-suunniteltua painon laskua; toistuvaa oksentelua, nielemishäiriötä, verioksennuksia tai -ulosteita) tai potilaalla epäillään tai todetaan mahahaava, on pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus suljettava pois ennen hoidon aloittamista, sillä Esomekra voi lievittää näitä oireita ja viivyttää oikean diagnoosin tekoa.

Pitkäaikaishoitoa saavien potilaiden (etenkin sellaisten potilaiden, joiden hoito kestää yli vuoden) tilannetta on seurattava säännöllisesti.

Potilaita, jotka käyttävät hoitoa tarpeen mukaan, on kehoitettava olemaan yhteydessä lääkäriin, jos heidän oireidensa luonne muuttuu. Kun esomepratsolia määrätään otettavaksi tarpeen mukaan, on vaihtelevien esomepratsolipitoisuuksien mahdollisesti aiheuttamien yhteisvaikutusten riski muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa otettava huomioon. Ks. kohta 4.5.

Kun esomepratsolia määrätään *Helicobacter pylori* -infektion häättöhoitoon, on kolmoishoidon kaikkien lääkeaineiden mahdolliset yhteisvaikutukset huomioitava. Klaritromysiini on tehokas CYP3A4:n estäjä ja siten vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa on huomioitava potilailla, jotka käyttävät CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (esim. sisapridia) samanaikaisesti kolmoishoidon kanssa.

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä ruoansulatuskanavan infektiolle, kuten salmonella- tai kamylobakteerien aiheuttamille tulehduksille (ks. kohta 5.1).

Esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5). Tapauksissa, joissa atatsanaviirin ja protonipumpun estäjän yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, suositellaan huolellista kliinistä seurantaä sekä atatsanaviiriannoksen suurentamista 400 mg:aan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa. Esomepratsoliannos ei saa ylittää 20 mg vuorokaudessa.

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

#### *Interferenssi laboratorionkokeissa*

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

Kuten kaikki mahahapon eritystä vähentävät lääkeaineet, myös esomepratsoli voi hypoklorhydrian tai aklorhydrian vuoksi heikentää B<sub>12</sub>-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä. Tämä tulee ottaa huomioon pitkäaikaishoidossa potilailla, joiden elimistön B<sub>12</sub>-varastot ovat alhaiset tai joilla on B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytymishäiriöiden riskitekijöitä.

#### *Murtumat*

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, 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.

#### *Hypomagnesemia*

Vakavaa 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, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammiooperäisiä 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).

#### Lisätiedot eräästä Esomekran sisältämästä aineesta

Esomekra sisältää sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

#### Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen on riippuvainen mahan pH:sta

Esomepratsolihoitoon liittyvä mahan happamuuden väheneminen saattaa lisätä tai vähentää joidenkin lääkeaineiden imeytymistä, jos mahan happamuus vaikuttaa niiden

imeytymismekanismeihin. Kuten muidenkin haponeritystä estävien lääkkeiden tai antasidien käytön yhteydessä, voi ketokonatsolin ja itrakonatsolin imeytyminen vähentyä ja digoksiinin imeytyminen lisääntyä esomepratsoliin hoidon aikana. Kun omepratsolia (20 mg päivässä) ja digoksiinia annettiin samanaikaisesti terveille vapaaehtoisille, digoksiinin biologinen hyötösuus nousi 10 % (jopa 30 % kahdella henkilöllä kymmenestä). Digoksiinin toksisuutta on harvoin raportoitu. On kuitenkin noudatettava varovaisuutta, kun esomepratsolia annetaan korkeina annoksina vanhuksille. Tällöin digoksiinipitoisuuksien seuranta tulee lisätä.

Omepratsolilla on raportoitu yhteisvaikutuksia joidenkin proteaasin estäjien kanssa. Näiden yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä tai yhteisvaikutuksia aiheuttavia mekanismeja ei aina tunneta. Omepratsoliin hoidon aikainen, mahalaukun pH-arvon nousu saattaa muuttaa proteaasin estäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen interaktiomekanismi on CYP2C19:n esto. Atatsanaviirin ja nelfinaviirin osalta on omepratsoliin hoidon yhteydessä raportoitu tavallista pienempiä pitoisuuksia seerumissa, joten yhteiskäyttöä ei suositella. Omepratsolin (annoksella 40 mg/vrk) ja atatsanaviirin (annoksella 300 mg yhdessä 100 mg ritonaviiriannoksen kanssa) samanaikainen anto terveille, vapaaehtoisille koehenkilöille pienensi atatsanaviirialtistusta merkittävästi (AUC-,  $C_{max}$ - ja  $C_{min}$ -arvot pienivät noin 75 %). Atatsanaviiriannoksen suurentaminen 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirialtistukseen. Omepratsolin (annoksella 20 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviirin (annoksella 400 mg yhdessä 100 mg ritonaviiriannoksen kanssa) samanaikainen anto terveille, vapaaehtoisille koehenkilöille pienensi atatsanaviirialtistusta noin 30 % verrattuna altistukseen, joka saavutetaan 300 mg:n atatsanaviiri-/100 mg:n ritonaviiriannostuksella kerran vuorokaudessa ilman omepratsolia (20 mg x 1/vrk). Omepratsolin (40 mg x 1/vrk) ja nelfinaviirin samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin AUC-,  $C_{max}$ - ja  $C_{min}$ -arvoja 36-39 % sekä farmakologisesti aktiivisen metaboliitin (= M8) AUC-,  $C_{max}$ - ja  $C_{min}$ -arvoja 75-92 %. Sakinaviirin (yhdessä ritonaviirin kanssa) osalta suurentuneita pitoisuuksia plasmassa (80-100 %) on raportoitu samanaikaisen omepratsoliin hoidon (40 mg x 1/vrk) yhteydessä. Omepratsolihoito (annoksella 20 mg x 1/vrk) ei vaikuttanut darunaviiri- eikä amprenaviirialtistukseen (kun em. aineet annettiin yhdessä ritonaviirin kanssa). Esomepratsoliin hoidolla (20 mg x 1/vrk) ei ollut vaikutusta amprenaviirialtistukseen (annettiin joko yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman sitä). Omepratsolihoito (40 mg x 1/vrk) ei vaikuttanut lopinaviirialtistukseen (annettiin samanaikaisesti ritonaviirin kanssa). Omepratsolin ja esomepratsolin samankaltaisten farmakodynaamisten vaikutusten ja farmakokineettisten ominaisuuksien vuoksi, esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista antoa ei suositella, ja esomepratsolin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista.

#### CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkeaineet

Esomepratsoli estää CYP2C19:ää, joka on tärkein esomepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkeaineiden, kuten diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin, fenytoiinin yms. pitoisuus plasmassa voi suurentua ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen, jos näitä annetaan yhdessä esomepratsolin kanssa. Tämä tosiasia on huomioitava etenkin, kun esomepratsolia määrätään käytettäväksi tarpeen mukaan. Kun 30 mg esomepratsolia annettiin samanaikaisesti diatsepaamin kanssa, CYP2C19-substraattina toimivan diatsepaamin puhdistuma väheni 45 %. Kun 40 mg esomepratsolia annettiin epilepsiapotilaille samanaikaisesti fenytoiinin kanssa, fenytoiinin alhaisin pitoisuus plasmassa suureni 13 %. Fenytoiinin pitoisuutta plasmassa on syytä seurata esomepratsolihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa. Omepratsolin anto (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi vorikonatsolin (CYP2C19:n substraatti)  $C_{max}$ -arvoa 15 % ja AUC<sub>T</sub>-arvoa 41 %.

Kun varfariinihoitoa saaville potilaille tutkimuksessa annettiin 40 mg esomepratsolia kliinisessä tutkimuksessa, heidän hyytymisaikansa pysyivät sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin samanaikaisen lääkehoidon yhteydessä raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkitseviä INR-arvojen kohoamistapauksia. Veren hyytymisajan seuranta suositellaan, kun esomepratsolihoito aloitetaan ja lopetetaan varfariini- tai muiden kumariinijohdoshoitojen yhteydessä.

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

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

Esomepratsolin ja naprokseenin sekä esomepratsolin ja rofekoksibin samanaikaista käyttöä arvioivissa tutkimuksissa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä, farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lyhytaikaisten tutkimusten aikana.

Vaihtovuoroisessa kliinisessä tutkimuksessa klopido greelia (300 mg:n aloitusannos ja sen jälkeen 75 mg/vrk) annettiin sekä yksinään että omepratsolin kanssa (80 mg:n annos samanaikaisesti klopido greelin kanssa) viiden päivän ajan. Altistus klopido greelin aktiiviselle metaboliitille väheni 46 %:lla (päivä 1) ja 42 %:lla (päivä 5), kun klopido greelia ja omepratsolia annettiin samanaikaisesti. Trombosyyttien aggregaation esto väheni keskimäärin 47 %:lla (24 tuntia) ja 30 %:lla (päivä 5), kun klopido greelia ja omepratsolia annettiin samanaikaisesti. Toisessa tutkimuksessa osoitettiin, että klopido greelin ja omepratsolin antaminen eri aikoina ei vähentänyt sellaisia yhteisvaikutuksia, jotka todennäköisesti johtuvat omepratsolin inhiboivasta vaikutuksesta CYP2C19-entsyymiin. Havainnoivissa ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu epä johdonmukaisia tuloksia näiden farmakokineettisten/farmakodynaamisten yhteisvaikutusten kliinisistä vaikutuksista vakaviin sydän- ja verisuonitapahtumiin.

#### Muiden lääkeaineiden vaikutukset esomepratsolin farmakokinetiikkaan

Esomepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n kautta. Kun esomepratsolia ja CYP3A4:ää estävää klaritromysiiniä (annoksella 500 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti, esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsolin ja CYP2C19:ää sekä CYP3A4:ää estävän lääkkeen samanaikainen anto saattaa johtaa yli kaksinkertaiseen esomepratsolialtistukseen verrattuna normaalitilanteeseen. CYP2C19:n ja CYP3A4:n estäjä vorikonatsoli suurensi omepratsolin AUC<sub>7</sub>-arvoa 280 %. Esomepratsoliannoksen säätöä ei yleensä tarvita missään näistä tilanteista. Esomepratsoliannoksen säätämistä on kuitenkin harkittava potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai jos pitkäaikainen samanaikainen käyttö on tarpeen.

CYP2C19:ää tai CYP3A4:ää tai molempia indusoivat aineet (kuten rifampisiini ja mäkikuisma) saattavat pienentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa lisäämällä esomepratsolin metabolianopeutta.

#### **4.6 Fertilitteetti, raskaus ja imetys**

Esomepratsolin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi kliinistä kokemusta. Raseemisella seoksella (eli omepratsolilla) suoritetuista, epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistumisesta eivät viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin. Esomepratsolilla suoritetuissa eläintutkimuksissa ei ole havaittu alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Raseemisella seoksella tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole nähty viitteitä raskauteen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvista suorista eikä epäsuorista haitallisista vaikutuksista. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Ei tiedetä, erittyykö esomepratsoli äidinmaitoon ihmisellä. Tutkimuksia ei ole tehty imettävillä naisilla. Siksi Esomekraa ei pidä käyttää imetyksen aikana.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Esomekra ei vaikuta autolla ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn.

#### 4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyytensä mukaan 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 ( $< 1/10\ 000$ )
- yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

##### Veri ja imukudos

Harvinaiset: leukopenia, trombosytopenia  
Hyvin harvinaiset: agranulosytoosi, pansytopenia

##### Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: yliherkkyysoireet kuten kuume, angioödeema ja anafylaktiset reaktiot/anafylaktinen sokki

##### Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: perifeerinen turvotus  
Harvinaiset: hyponatremia  
Hyvin harvinaiset: hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), vaikeaan hypomagnesemiaan voi liittyä hypokalsemia

##### Psyykkiset häiriöt

Melko harvinaiset: unettomuus  
Harvinaiset: agitaatio, sekavuus, masennus  
Hyvin harvinaiset: aggressiivisuus, hallusinaatiot

##### Hermosto

Yleiset: päänsärky  
Melko harvinaiset: huimaus, parestesiat, uneliaisuus  
Harvinaiset: makuhäiriöt

##### Silmät

Harvinaiset: näön hämärtyminen

##### Kuulo ja tasapainoelin

Melko harvinaiset: kiertoaiheisuus

##### Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Harvinaiset: bronkospasmit

### Ruoansulatuselimistö

Yleiset: vatsakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu  
Melko harvinaiset: suun kuivuus  
Harvinaiset: stomatiitti, gastrointestinaalinen hiivasieni-infektio

### Maksa ja sappi

Melko harvinaiset: maksan entsyymiarvojen nousu  
Harvinaiset: hepatiitti keltaisuuden kanssa tai ilman  
Hyvin harvinaiset: maksan vajaatoiminta; enkefalopatia potilailla, joilla jo ennestään on maksasairaus

### Iho ja ihonalainen kudος

Melko harvinaiset: dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria  
Harvinaiset: alopesia, valoyliherkkyys  
Hyvin harvinaiset: *erythema multiforme*, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset: lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)  
Harvinaiset: nivelkivut, lihaskivut  
Hyvin harvinaiset: lihasheikkous

### Munuaiset ja virtsatiet

Hyvin harvinaiset: interstitiaalinfriitti

### Sukupuolielimet ja rinnat

Hyvin harvinaiset: gynekomastia

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Harvinaiset: huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu

## **4.9 Yliannostus**

Tahallisesta esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin rajoitetusti tietoa. 280 mg:n annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikotusta. 80 mg:n esomepratsolikerta-annokseen ei ole liittynyt haittavaikutuksia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin, eikä se näin ollen ole helposti poistettavissa dialyysin avulla. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, tulee hoidon olla oireenmukaista; ja yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa on annettava.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Protonipumpun estäjät  
ATC-koodi: A02BC05

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



### Vaikutuskohta ja -mekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolujen erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPaasi-entsyymiä eli happopumppua. Esomepratsoli estää sekä perus- että stimuloitua haponeritystä.

### Mahahapon eritykseen kohdistuva vaikutus

Annettaessa 20 mg tai 40 mg esomepratsolia suun kautta vaikutus alkaa tunnin kuluessa. Kun 20 mg:n esomepratsoliannoksia annetaan toistuvasti kerran vuorokaudessa ja viiden päivän ajan, pienenee pentagastrinilla aiheutetun haponerityksen maksimi keskimäärin 90 %:lla, kun tilannetta tarkastellaan viidentenä hoitopäivänä ja 6-7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

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

Haponerityksen eston ja altistuksen väliset suhteet on osoitettu käyttäen AUC:ta plasmassa olevan pitoisuuden sijaisparametrina.

### Haponerityksen eston hoitovaikutukset

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

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

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

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli tähyksellä vahvistettu mahahaavan verenvuoto (Forrest luokkaa Ia esiintyi 9 %:lla, Ib 43 %:lla, IIa 38 %:lla ja IIb 10 %:lla), satunnaistettiin saamaan laskimoon annettavaa esomepratsolia (n=375) tai lumelääkettä (n=389). Ne potilaat, joilla havaittiin tähyksessä verenvuoto, saivat ensin joko 80 mg esomepratsolia laskimonsisäisesti 30 minuutin infuusiona, ja tämän jälkeen jatkuvana infuusiona nopeudella 8 mg esomepratsolia/tunti tai vaihtoehtoisesti lumelääkettä 72 tunnin ajan. 72 tunnin aloitushoitajakson jälkeen kaikki potilaat saivat 40 mg esomepratsolia suun kautta ilman sokkoutusta 27 vuorokauden ajan haponerityksen vähentämiseksi. Uutta verenvuotoa ilmeni kolmen päivän kuluessa 5,9 %:lla esomepratsoliryhmän potilaista 10,3 %:lla lumelääkeryhmän potilaista. 30. päivänä hoidon jälkeen verenvuotoa esiintyi 7,7 %:lla potilaista esomepratsoliryhmässä ja 13,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä.

### Muut haponerityksen estoon liittyvät vaikutukset

Haponerityksen estäjiä käytettäessä gastriinipitoisuus seerumissa suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena.

Pitkäaikaisen esomepratsolihoiton yhteydessä on joillakin potilailla havaittu ECL-solujen (enterokromaffiinisolujen kaltaisia soluja) määrän lisääntyneen. Muutos johtuu mahdollisesti suurentuneesta gastriinipitoisuudesta seerumissa.

Kun haponerityksen estäjiä käytetään pitkän aikaa, on mahan rauhaskystojen esiintyvyyden ilmoitettu lisääntyneen jossain määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisena seurauksena. Kystat ovat hyvänlaatuisia, ja ne näyttävät häviävän itsestään.

Mistä tahansa johtuvan (eli myös protonipumpun estäjien aiheuttaman) mahalaukun happamuuden väheneminen johtaa ruoansulatuskanavassa normaalisti elävien bakteerien määrän kasvuun. Hoito protonipumpun estäjillä voi johtaa vähän tavallista suurempaan riskiin sairastua ruoansulatuskanavan tulehduksiin, kuten *Salmonella*- ja *Campylobacter*-bakteerien aiheuttamiin infektioihin.

Kahdessa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, joissa ranitidiini oli kontrollivalmisteena, osoitettiin esomepratsolin parantavan NSAID-lääkitystä (COX 2 -selektiiviset NSAIDt mukaan lukien) käyttävien potilaiden maha- ja pohjukaissuolihaavoja ranitidiinia paremmin.

Kahdessa lumelääkekontrolloidussa vertailututkimuksessa esomepratsolilla osoitettiin parempi teho maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisemisessä NSAID-lääkitystä käyttävillä riskipotilailla (yli 60-vuotiaat ja/tai aiempi ulkus); mukaan lukien COX 2-selektiiviset NSAIDt.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Esomepratsoli ei kestä happoa, joten siksi lääke annetaan suun kautta annosteltaessa enteropäällysteisten rakeiden muodossa. Muuntuminen R-isomeeriksi *in vivo* on hyvin vähäistä. Esomepratsoli imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Absoluuttinen hyötyosuus 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen on 64 % ja hyötyosuus suurenee 89 %:iin, kun annoksia otetaan toistuvasti kerran päivässä. Vastaavat luvut 20 mg:n esomepratsoliannosten osalta ovat 50 % ja 68 %. Vakaassa tilassa näennäinen jakaantumistilavuus terveillä koehenkilöillä on noin 0,22 l/kg. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin 97 %:sti.

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

### Metabolia ja eliminaatio

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 plasmassa esiintyvän päämetaboliitin, esomepratsolisulfonin, muodostumisesta.

Seuraavat parametrit kuvaavat 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, kerran vuorokaudessa otettujen annosten jälkeen. Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu aina 40 mg:aan kahdesti vuorokaudessa annettuihin annoksiin saakka. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala suurenee toistuvien esomepratsoliannosten myötä. Suureneminen on annoksesta riippuvaa ja toistuvia annoksia käytettäessä AUC-arvo kasvaa suhteessa enemmän kuin mitä annos suurenee. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuvat ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähenemisestä, mikä puolestaan todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen sulfonimetaboliitti estävät CYP2C19-entsyymiä. Esomepratsoli poistuu kokonaan

plasmasta annosten välillä, eikä minkäänlaisia viitteitä kumuloitumisesta ole havaittavissa, kun lääkettä otetaan kerran vuorokaudessa.

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

#### Erityispotilasryhmät

Noin 2,9±1,5 %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä. Näitä henkilöitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi, ja heillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi todennäköisesti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina 40 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala oli keskimäärin 100 % suurempi kuin henkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli puolestaan noin 60 % suurempi. Näillä havainnoilla ei kuitenkaan ole merkitystä esomepratsolin annostukselle.

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

Kun 40 mg esomepratsolia annettiin kerta-annoksena, oli pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala naisilla keskimäärin 30 % suurempi kuin miehillä. Kun lääkettä annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa, ei sukupuolten välisiä eroja ollut nähtävissä. Nämä löydökset eivät anna aiheutta esomepratsoliannosten muuttamiseen eri sukupuolta olevia potilaita varten.

#### Heikentynyt maksan tai munuaisten toiminta

Esomepratsolin metabolia voi olla tavallista huonompaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä metabolia hidastuu siten, että esomepratsolin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala kaksinkertaistuu, joten tällaisissa tapauksissa 20 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää. Esomepratsoli tai sen päämetaboliitit eivät ole osoittaneet kumuloitumistaipumusta, kun lääkettä on käytetty kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tehty tutkimuksia. Koska munuaiset huolehtivat esomepratsolimetaaboliittien erittymisestä, mutta eivät kanta-aineen eliminaatiosta, esomepratsolimetaabolian ei odoteta muuttuvan potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

#### Lapset

##### *12-18-vuotiaat nuoret*

12-18-vuotiaiden nuorten kokonaisaltistuminen (AUC) ja aika plasman huippupitoisuuden saavuttamiseen ( $t_{max}$ ) vastasivat aikuisten arvoja, kun esomepratsolia annettiin toistuvasti 20 mg:n ja 40 mg:n annoksina.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Prekliinisissä toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä reproduktiotoksisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Raseemisella seoksella rotissa tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisen aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta, jota puolestaan havaitaan rotilla pitkään jatkuneen haponerityksen estäjän käytön yhteydessä.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapselikuoren sisältämät rakeet:

sakkaroosi  
maissitärkkelys  
povidoni K30  
natriumlauryylisulfaatti  
poly(vinyylialkoholi)  
titaanidioksidi (E 171)  
makrogoli 3000  
makrogoli 6000  
talkki (E 553b)  
magnesiumsubkarbonaatti (raskas)  
polysorbaatti 80 (E 433)  
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio.

#### Kapselikuori:

liivate (E 441)  
titaanidioksidi (E 171)  
punainen rautaoksidi (E 172).

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

### 6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus: 2 vuotta

Tablettipurkki: 2 vuotta. Käytettävä kuuden kuukauden kuluessa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

### 6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus: Säilytä alle 30 °C. Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Tablettipurkki: Säilytä alle 30 °C. Pidä lääkepurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Tablettipurkki avaamisen jälkeen: Säilytä alle 25 °C. Pidä purkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC + Al):

7, 14, 15, 20, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98 ja 100 kovaa enterokapselia.

Läpipainoliuskat on pakattu pahvirasiaan.

HDPE-tablettipurkit, joissa PP-korkki ja kuivausaine:

98 kovaa enterokapselia sekä kuivausainekapseli.

Purkki on pakattu pahvirasiaan. Tablettipurkissa olevaa kuivausainekapselia ei saa niellä.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

### Lääkkeen anto nenä-mahaletkun kautta:

1. Avaa kapseli ja tyhjennä rakeet sopivaan ruiskuun. Täytä sitten ruisku noin 25 ml:lla vettä ja noin 5 ml:lla ilmaa. Tiettyjä nenä-mahaletkuja käytettäessä on kapselin sisältö sekoitettava 50 ml:aan vettä, jotta rakeet eivät tukkisi letkua.
2. Ravistele ruiskua välittömästi, jotta rakeet jakautuisivat tasaisesti suspensioon.
3. Pidä ruiskua kärki ylöspäin ja tarkista, ettei kärki ole tukkeutunut.
4. Liitä ruisku nenä-mahaletkuun siten, että ruiskun kärki osoittaa koko ajan ylöspäin.
5. Ravistele ruiskua ja käännä sitten sen kärki alaspäin. Injisoi välittömästi 5-10 ml liuosta letkuun. Käännä tämän jälkeen ruisku taas toisinpäin ja ravista (kärjen tukkeutumisen välttämiseksi on ruisku pidettävä kärki ylöspäin).
6. Käännä ruiskun kärki alaspäin ja injisoi toiset 5-10 ml letkuun. Toista edellä kuvatut vaiheet, kunnes ruisku on tyhjä.
7. Jos ruiskuun on jäänyt huuhtelua vaativaa sakkaa, täytä ruisku 25 ml:lla vettä ja 5 ml:lla ilmaa ja toista vaihetta 5. Joitakin nenä-mahaletkuja varten tarvitaan 50 ml vettä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

20 mg: 28030  
40 mg: 28031

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

19.10.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

14.11.2012