

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nexium, 20 mg gastroresistentsed tabletid

Nexium, 40 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

20 mg: iga gastroresistentne tablett sisaldab 22,3 mg esomeprasoolmagneesiumtrihüdraati, mis vastab 20 mg esomeprasoolile.

40 mg: iga gastroresistentne tablett sisaldab 44,5 mg esomeprasoolmagneesiumtrihüdraati, mis vastab 40 mg esomeprasoolile.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

20 mg: iga gastroresistentne tablett sisaldab 28 mg sahharoosi.

40 mg: iga gastroresistentne tablett sisaldab 30 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett

20 mg: heleroosa, piklik, kaksikkumer õhukese polümeerikilega kaetud tablett, millele on ühele poole sisse pressitud 20 mg ja teisele poole A
EH

40 mg: roosa, piklik, kaksikkumer õhukese polümeerikilega kaetud tablett, millele on ühele poole sisse pressitud 40 mg ja teisele poole A
EI

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Nexiumi tabletid on täiskasvanutel näidustatud:

Gastroösofageaalse reflukshaiguse (GERD) korral:

- refluksösofagiidi ravi,
- refluksösofagiidi säilitusravi retsidiivide vältimiseks,
- refluksösofagiidita haigeil sümptomaatiline ravi vajadusel

Helicobacter pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi raviks kombinatsioonis antibiootikumidega.

Mittesteroidse põletikuvastase ravimi pikaajalise kasutamisega seotud maohaavandi raviks.

Mittesteroidse põletikuvastase ravimi pikaajalise kasutamisega seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi profülaktikaks kõrge riskiga patsientidel.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi verejooksu retsidiivi vältimiseks pärast esmast veenisist ravi.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi raviks.

Nexiumi tabletid on noorukitel näidustatud alates 12-st eluaastast:

Gastroösofageaalse reflukshaiguse (GERD) korral:

Version 16

Ravimiametis kinnitatud 2015-01

- refluksösofagiidi ravi,
- refluksösofagiidi säilitusravi retsidiivide vältimiseks,
- refluksösofagiidita haigeil sümptomaatiline ravi vajadusel

Helicobacter pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi raviks kombinatsioonis antibiootikumidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Gastroösofageaalne reflukshaigus (GERD)

- erosiivse refluksösofagiidi ravi:

40 mg üks kord ööpäevas, 4 nädala vältel. Ravile halvasti alluva ösofagiidi korral või sümptomite püsimisel on soovitatav ravi jätkata veel 4 nädala vältel.

- säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga haigetel:

20 mg üks kord ööpäevas.

- gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi :

Ilma morfoloogiliselt tõestatud ösofagiidita patsientidele 20 mg üks kord ööpäevas. Juhul, kui sümptomid püsivad veel üle 4 nädala, tuleb võimalikku põhjust korduvalt uurida. Pärast haigussümptomite kadumist võib retsidiivi vältimiseks jätkata ravimi kasutamist vajadusel (20 mg ööpäevas). Mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega ravitud patsientidel, kellel on suurenenud risk mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite tekkeks, ei soovitata järgnevat sümptomite kontrolli, kasutades vajadusel annustamist.

***Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi kombinatsioonis sobivate antibiootikumidega**

- *H. pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi raviks ja *H. pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi retsidiivi vältimiseks:

Nexium 20 mg koos 1 g amoksisilliini ja 500 mg klaritromüsiiniga 2 korda ööpäevas ühe nädala jooksul.

Patsiendid, kes vajavad pikaajalist ravi mittesteroidsete põletikuvastaste ravimitega

- mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest põhjustatud maohaavandite ravi:

Üldjuhul manustatakse 20 mg üks kord ööpäevas. Ravi kestus on 4...8 nädalat.

- mittesteroidsetest põletikuvastastest ravimitest põhjustatud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite profülaktika kõrge riskiga patsientidel:

20 mg üks kord ööpäevas.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi verejooksu retsidiivi vältimine pärast esmast veenisest ravi

40 mg üks kord ööpäevas nelja nädala jooksul. Suukaudsele ravile peab eelnema veenisest ravi mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi verejooksu retsidiivi vältimiseks.

Zollingeri-Ellisoni sündroom

Soovituslik algannus on Nexium 40 mg 2 korda ööpäevas. Antud annust peab individuaalselt kohaldama ja ravi jätkama seni, kuni see on kliiniliselt näidustatud. Kliinilistele andmetele tuginedes on enamusel patsientidest sümptomid kontrolli all 80...160 mg annuse esomeprasooli juures ööpäevas. Kui annus ületab 80 mg ööpäevas, tuleb annust jagada ning manustada kaks korda päevas.

Patsientide eripopulatsioonid

Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel

Annuse kohandamine neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerupuudulikkusega patsientide ravi osas puudub vastav kliiniline kogemus, seetõttu tuleb neil ravimit kasutada erilise ettevaatlikkusega (vt lõik 5.2).

Kasutamine maksapuudulikkusega patsientidel

Annuse kohandamine kerge kuni mõõduka raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vajalik. Tõsise maksapuudulikkusega patsientide ravis ei tohi ületada maksimaalset annust 20 mg päevas (vt lõik 5.2).

Kasutamine eakatel patsientidel

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Lapsed

Noorukid alates 12-st eluaastast

Gastroösofageaalne reflukshaigus (GERD)

- erosiivse refluksösofagiidi ravi:

40 mg üks kord ööpäevas, 4 nädala vältel. Ravile halvasti alluva ösofagiidi korral või sümptomite püsimisel on soovitatav ravi jätkata veel 4 nädala vältel.

- säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga haigetel:

20 mg üks kord ööpäevas.

- gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi :

Ilma morfoloogiliselt tõestatud ösofagiidita patsientidele 20 mg üks kord ööpäevas. Juhul, kui sümptomid püsivad veel üle 4 nädala, tuleb võimalikku põhjust korduvalt uurida. Pärast haigussümptomite kadumist võib retsidiivi vältimiseks jätkata ravimi kasutamist 20 mg ööpäevas.

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

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

Ravi toimub spetsialisti järelevalve all.

Manustamissoovitus on järgmine:

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

Alla 12-aastased lapsed

Alla 12-aastaste laste ravis on võimalus kasutada Nexium i.v. (vt. Nexium i.v. Ravimi omaduste kokkuvõtet).

Manustamisviis

Tabletid tuleb koos vedelikuga tervelt alla neelata. Tablette ei tohi katki närida ega purustada.

Tableti võib lahustada ka karboniseerimata vees. Teisi vedelikke mitte tarvitada. Lahustada tablett ja neelata alla koos pelletitega kohe või 30 minuti jooksul. Loputada klaas poole klaasi veega ja juua. Pelletteid ei tohi närida ega purustada.

Kui patsient ei saa neelata võib tableti lahustada karboniseerimata vees ja manustada nasogastraalsondi kaudu. Valitud süstla ja sondi omavaheline sobivus peab olema hoolikalt kontrollitud. Manustamine nasogastraalsondi kaudu vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

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

Esomeprasooli koosmanustamine nelfinaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mistahes muude kasvajale viitavate sümptomite ilmnemisel (nt märkimisväärne kehakaalu langus, korduv oksendamine, neelamisraskus, verikõha või veriroe) ning kui kahtlustatakse või esineb teadaolev maohaavand, tuleb välistada selle pahaloomulisus, sest ravi Nexiumiga võib leevendada sümptomeid ja raskendada kasvaja diagnoosimist.

Pikaajaline kasutamine

Pikaajalisel ravil olevad patsiendid (eriti need, kelle ravi on kestnud üle aasta) peaksid olema regulaarse järelvalve all.

Vajadusel kasutamine

Patsiendid, kes tarvitavad ravimit vastavalt vajadusele, peavad võtma ühendust oma raviarstiga, kui nende haiguse sümptomaatika või iseloom muutub.

Helicobacter pylori infektsiooni ravi

Esomeprasooli määramisel *Helicobacter pylori* infektsiooni raviks tuleb arvestada kõigi kolme komponendi omavahelise koostoime võimalusega. Klaritromütsiin on tugev CYP3A4 inhibiitor ning kolmikravi määramisel patsiendile, kes samal ajal tarvitab ka teisi CYP3A4 kaudu metaboliseeruvaid ravimeid nagu tsisapriid, tuleb arvestada klaritromütsiini vastunäidustusi ja koostoimeid.

Gastrointestinaalsed infektsioonid

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib põhjustada seedetrakti infektsioonide, nagu *Salmonella* ja *Campylobacteri* riski vähest tõusu (vt lõik 5.1).

B₁₂-vitamiini imendumine

Sarnaselt teiste hapet blokeerivate ravimitega võib omeprasool vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või akloorhüdrria tõttu. Seda võimalust tuleb pikaajalisel ravil arvestada vähenenud depooaga patsientidel ning nendel, kellel on teadaolevad riskitegurid B₁₂-vitamiini puudulikuks imendumiseks.

Hüpomagneesemia

Patsientidel, keda on prootonpumbainhibiitoritega (PPI), sealhulgas esomeprasooliga, ravitud vähemalt kolm kuud (tavaliselt üks aasta), on täheldatud rasket hüpomagneesemiat. Hüpomagneesemia võib anda raskeid manifestatsioone, nagu nõrkust, tetaaniat, deliiriumit, krampe, segasust ja ventrikulaarset arütmia, mille algus võib olla peidetud ning jäetud tähelepanuta. Enamusel patsientidest taandus hüpomagneesemia pärast magneesiumi asendusravi ning PPI ravi katkestamist. PPI pikaajalist ravi vajavatel patsientidel või nendel, kes kasutavad PPI kombinatsioonis digoksiini või hüpomagneesemiat tekitavate ravimitega (nt diureetikumid), tuleb magneesiumi taset seerumis mõõta enne PPI ravi alustamist ning regulaarselt selle järel.

Luumurdude riski tõus

Prootonpumbainhibiitorid, eriti manustatuna kõrgetes annustes pika aja jooksul (>1 aasta), võivad mõõdukalt tõsta puusa, randme ja lülisamba murdude riski eelkõige eakatel või teiste määratletud riskitegurite juuresolekul. Vaatlusuuringutes on ilmnunud, et prootonpumbainhibiitorid võivad luumurdude riski taset tõsta 10-40%. Riski tõus tekib osaliselt ka teiste riskitegurite tõttu. Tõusnud osteoporoosi riskiga patsiendid peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele haigusjuhistelet ning nad peaksid kasutama D-vitamiini ja kaltsiumi piisavas koguses.

Kombinatsioon teiste ravimitega

Esomeprasooli ja atasanaviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitori kombinatsiooni peetakse vältimatuks, soovitatakse tähelepanelikku kliinilist jälgimist kombinatsiooni puhul, kus atasanaviiri annust suurendatakse kuni 400 mg koos 100 mg ritonaviiriga. Esomeprasooli annus ei tohi ületada 20 mg.

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

Esomeprasooli määramisel vajadusel kasutamiseks tuleb arvestada koostoimete võimalust teiste ravimitega, mis tekib esomeprasooli muutliku kontsentratsiooni tõttu seerumis. Vt lõik 4.5.

Sahharoos

See ravim sisaldab sahharoosi. Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus, glükoosigalaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltosaasi puudulikkus, ei tohi seda ravimit kasutada.

Toime labortestidele

Tõusnud CgA tase võib segada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Toime vältimiseks tuleb esomeprasoolravi ajutiselt katkestada vähemalt viis päeva enne CgA mõõtmist.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Esomeprasooli toime teiste ravimite farmakokineetikale

Antiretroviraalsed ravimid

On teada, et omeprasool omab koostoimet mõnede antiretroviraalsete ravimitega. Teatud koostoimete kliiniline tähtsus ja toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Maosisaldise happelisuse vähenemine võib muuta antiretroviraalse ravimi imendumist. Teiseks võimalikuks koostoimemehhanismiks on CYP2C19.

Omeprasooliga koosmanustamisel on teatatud mõnede antiretroviraalsete ravimite, nagu atasanaviir ja nelfinaviir, seerumi taseme vähenemisest, mistõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) ja atasanaviiri/ritonaviiri (300 mg/100 mg) koosmanustamine tervetele vabatahtlikele tekitas atasanaviiri ekspositsiooni olulist langust (ligikaudu 75% järgmistes näitajates: AUC, C_{max} ja C_{min}). Atasanaviiri annuse tõstmise kuni 400 mg-le ei kompenseerinud omeprasooli mõju. Omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) ja atasanaviiri/ritonaviiri (400 mg/100 mg) koosmanustamine tervetele vabatahtlikele tekitas atasanaviiri ekspositsiooni languse ligi 30% võrra võrreldes ekspositsiooniga atasanaviiri/ritonaviiri kasutamisel annuses 300 mg/100 mg üks kord ööpäevas ilma omeprasoolita. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) manustamisel koos nelfinaviiriga vähenesid nelfinaviiri AUC, C_{max} ja C_{min} 36...39% ning aktiivse metaboliidi M8 samad näitajad 75...92%. Omeprasooli ja esomeprasooli sarnaste farmakodünaamiliste toimete ja farmakokineetiliste omaduste tõttu ei ole esomeprasooli ja atasanaviiri koosmanustamine soovitatav (vt lõik 4.4) ning esomeprasooli ja nelfinaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sakvinaaviiri (koos samaaegse ritonaviiriga) kohta on teateid tõusnud tasemest (80...100%) seerumis samaaegse omeprasoolravi (40 mg üks kord ööpäevas) puhul. Omeprasoolravigil annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei ilmnenud toimet darunaviiri ega amprenaviiri ekspositsioonidele (mõlemad ravimid kombinatsioonis ritonaviiriga). Esomeprasoolravigil annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei ilmnenud toimet amprenaviiri ekspositsioonile (koos või ilma ritonaviiriga). Omeprasoolravigil annuses 40 mg üks kord ööpäevas ei ilmnenud toimet lopinaviiri ekspositsioonile (koos ritonaviiriga).

Metotreksaat

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

Takroliimus

On teatatud takroliimuse plasmakontsentratsiooni tõusust esomeprasooli samaaegsel manustamisel. Takroliimuse kontsentratsioonide ja neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens) jälgimist tuleb tõhustada ja takroliimuse annust vajadusel muuta.

pH tasemest sõltuvalt imenduvad ravimid

Maohappe pärssimine esomeprasooli ja teiste prootonpumbainhibiitorite ravi ajal võib vähendada või suurendada teiste mao pH tasemest sõltuva imendumisega ravimite imendumist. Sarnaselt teiste happesekretsiooni pärssivate ravimitega väheneb esomeprasooli samaaegsel manustamisel ketokonasooli, itrakonasooli ja erlotiniibi imendumine, samal ajal kui digoksiini imendumine suureneb. Samaaegne ravi omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiiniga suurendas tervetel isikutel digoksiini biosaadavust 10% võrra (kuni 30% kahel isikul kümnest). Digoksiini toksilisuse kohta on harva teatatud. Siiski tuleb rakendada ettevaatust suures annuses digoksiini manustamisel eakatele patsientidele. Nendel juhtudel tuleb rakendada digoksiini ravi jälgimist.

CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvad ravimid

Esomeprasool inhibeerib CYP2C19 isoensüümi, mille kaudu ravim peamiselt metaboliseerub. Seega esomeprasooli kombineerimisel teiste CYP2C19 kaudu metaboliseeritavate ravimitega nagu diasepaam, tsitalopraam, imipramiin, klomipramiin, fenütoiin jt, võib viimaste plasmakontsentratsioon suurenedada ning tekkida vajadus nende annuste vähendamiseks. Eriti tuleb seda asjaolu silmas pidada esomeprasooli määramisel ainult raviks vajadusel.

Diasepaam

Tervetele vabatahtlikele diasepaami ja 30 mg esomeprasooli samaaegsel manustamisel vähenes diasepaami CYP2C19 kliirens 45% võrra.

Fenütoiin

Samaaegsel fenütoiini ja 40 mg esomeprasooli manustamisel epileptikutele suurenes fenütoiini plasmasisaldus 13% võrra. Kui ravi esomeprasooliga on alustatud või lõpetatud, on soovitatav jälgida fenütoiini kontsentratsiooni plasmal.

Vorikonasool

Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) suurendas vorikonasooli (CYP2C19 substraadi) C_{max} 15% ja AUC-d 41% võrra.

Tsilostasool

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

Tsisapriid

Kui tervetele vabatahtlikele manustati samaaegselt tsisapriidi ja 40 mg esomeprasooli, suurenes viimase plasmakontsentratsioon/aeg kõvera alune pindala (AUC) 32% ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes 31% võrra, kuid ei tekkinud tsisapriidi plasmakontsentratsiooni märkimisväärset suurenemist. Ainult tsisapriidi manustamisel täheldati vähest QT-intervalli pikenedamist, kuid tsisapriidi ja esomeprasooli koosmanustamisel intervalli edasist pikenedamist ei täheldatud (vt ka lõik 4.4).

Varfariin

Kliinilises uuringus tervetel vabatahtlikel, kus manustati 40 mg esomeprasooli samaaegselt varfariiniga, täheldati, et koagulatsiooniajad jäid lubatud vahemikku. Siiski on suukaudse esomeprasooli kasutamisel samaaegselt varfariiniga üksikjuhtudel täheldatud kliiniliselt olulist INR-väärtuste tõusu. Soovitatav on varfariini ja teiste kumariini derivaatidega samaaegse ravi alustamisel ning lõpetamisel jälgida vastavaid näitajaid.

Klopidogreel

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes on ilmnunud farmakokineetiline/farmakodünaamiline koostoime klopidooreeli (300 mg algannuses/75 mg ööpäevases säilitusannuses) ja esomeprasooli (40 mg suukaudselt ööpäevas) vahel, mille korral langes klopidooreeli aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon keskmiselt 40% võrra; sellest tulenevalt vähenes (ADP indutseeritud) trombotsüütide agregatsiooni maksimaalne pärssimine keskmiselt 14% võrra.

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringus, milles manustati klopidooreeli koos fikseeritud annuses esomeprasooli (20 mg) ja atsetüülsalitsüülhappega (81 mg) võrreldes ainult klopidooreeli saava rühmaga, langes klopidooreeli aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon peaaegu 40%. Siiski, (ADP indutseeritud) trombotsüütide agregatsiooni maksimaalse pärssimise tase oli võrdne klopidooreeli ja klopidooreel+kombinatsiooni (esomeprasool ja atsetüülsalitsüülhape) rühmades, tõenäoliselt madalas annuses antud atsetüülsalitsüülhappe tõttu.

Mitmetest vaatlusuuringutest on saadud vastuolulisi tulemusi kardiovaskulaarsete tromboembooliliste sündmuste riski tõusu kohta klopidooreeli ja esomeprasooli koosmanustamisel. Ettevaatusabinõuna klopidooreeli samaaegset kasutamist ei soovitata.

Uuritud ravimid, millel puudub kliiniliselt oluline koostoime

Amokitsilliin ja kinidiin

esomeprasool ei oma kliiniliselt olulist toimet amokitsilliini või kinidiini farmakokineetikale.

Naprokseen või rofekoksiib

esomeprasooli samaaegsel manustamisel kas naprokseeni või rofekoksiibiga ei leitud lühiajalistes uuringutes ühtegi kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet.

Teiste ravimite toime esomeprasooli farmakokineetikale

CYP2C19 ja/või CYP3A4 pärssivad ravimid

esomeprasool metaboliseerub CYP2C19 ja CYP3A4 isoensüümide vahendusel. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel esomeprasooli AUC kahekordistub. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP2C19 ning CYP3A4 kombineeritud inhibiitori manustamisel võib esomeprasooli ekspositsioon (AUC) enam kui kahekordistuda. CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor vorikonasool suurendas esomeprasooli AUC_{τ-d} 280% võrra. esomeprasooli annuse kohandamine ei ole kummaski olukorras regulaarselt vajalik. Ometi tuleb annuse kohandamist kaalutleda raske maksakahjustusega patsientidel ja kui on näidustatud pikaajaline ravi.

CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerivad ravimid

CYP2C19 või CYP3A4 ensüümide teadaolevad indutseerijad (nt rifampitsiin ja liht-naistepuna) võivad esomeprasooli ainevahetuse kiirendades langetada esomeprasooli taset seerumis.

Lapsed

Uuringud koostoimete kindlakstegemiseks on teostatud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Nexiumi kasutamise kohta raseduse ajal on vähe kliinilisi andmeid. Ratseemilise segu, esomeprasooli, kasutamine raseduse ajal ei ole põhjustanud malformatsioone ega lootetoksilisust. Loomkatsetes ei ole näidanud esomeprasooli otsest ega kaudset embrüonaalset/fetaalset arengut kahjustavat toimet. Ratseemilise seguga tehtud loomkatsetes ei leitud otsest ega kaudset kahjustavat toimet rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Rasedatele tuleb ravimit määrata ettevaatusega.

Mõõdukas hulk rasedusega seotud andmeid (300...1000 rasedust) ei viita esomeprasooli malformatiivsele või loote/vastsündinu toksilisusega seotud toimele.

Loomkatsetes ei ilmne otsest või kaudset kahjustavat toimet, mis võiksid tuleneda reproduktiivsest toksilisusest (vt lõik 5.3).

Imetamine

Pole teada, kas esomeprasool eritub rinnapiima. Esomeprasooli toime kohta vastsündinutel/väikelastel puuduvad piisavad andmed. Nexiumi kasutamine rinnaga toitmise ajal ei ole soovitatav.

Fertiilsus

Loomkatsetes suukaudse ratseemilise seguga (omeprasool) ei ilmne fertiilsust puudutavaid toimeid.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esomeprasoolil on kerge toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Teatatud on peeringlusest (aeg-ajalt) ja nägemise ähmastumisest (harv) (vt lõik 4.8). Nende seisunditega patsientidel ei ole soovitatav autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8. Kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete profiili kokkuvõte

Peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus ja iiveldus on kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks kliinilistes uuringutes (ning turuletuleku järgselt). Lisaks on ohutusprofiil sarnane arvestades erinevaid ravimvorme, ravi näidustusi, vanuserühmi ja patsientide rühmi. Annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid ei ole täheldatud.

Kõrvaltoimete tabel

Kliinilistes uuringutes esomeprasooliga ning ravimi registreerimisjärgsel perioodil kasutamisel on täheldatud või oletatud järgmisi kõrvaltoimeid. Ükski kõrvaltoimetest ei ole teadaolevalt annusest sõltuv. Kõrvaltoimed klassifitseeritakse vastavalt esinemissagedustele ja organsüsteemide klassidele. Esinemissagedus on määratletud järgmiselt: sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia
	Väga harv	Agranulotsütoos, pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid nt palavik, angioödem, anafülaktiline reaktsioon/šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Perifeerne turse
	Harv	Hüponatreemia
	Tadmata	Hüpomagneseemia (vt lõik 4.4); raske hüpomagneseemia võib tekkida seoses hüpokaltseemiaga. Hüpomagneseemia võib tekkida ka seoses hüpokaleemiaga.
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
	Harv	Agiteeritus, segasus, depressioon
	Väga harv	Agressiivsus, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Segasus, paresteesia, unisus
	Harv	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	Harv	Nägemise ähmastumine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Peeringlus

Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Bronhospasm
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, puhitus, iiveldus/oksendamine
	Aeg-ajalt	Suukuivus
	Harv	Stomatiit, gastrointestinaalne kandidoos
	Teadmata	Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksa ensüümide aktiivsuse suurenemine
	Harv	Hepatiit kollasusega või ilma
	Väga harv	Maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksakahjustusega patsientidel
Naha ja naha aluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria
	Harv	Alopeetsia, valgustundlikkus
	Väga harv	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs (TEN)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Puusa-, randme- või lülisambamurd (vt lõik 4.4)
	Harv	Artralgia, müalgia
	Väga harv	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired		Interstitsiaalne nefriit; mõnel patsiendil on teatatud samaaegsest neerupuudulikkusest
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga harv	Günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Harv	Halb enesetunne, suurenenud higistamine

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Tahtliku üleannustamise kohta puuduvad andmed. 280 mg annuse suukaudse manustamise järgselt ilmnesid seedetrakti nähud ja nõrkus. Ühekordsel 80 mg esomeprasooli suukaudsel kasutamisel ohtlikke tagajärgi ei ilmnenud.

Spetsiifilist antidooti ravimile ei ole teada. Esomeprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole seetõttu dialüüsitav. Nii nagu igal üleannustamise juhtumil, peab ravi olema sümptomaatiline ning tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: Maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid, ATC-kood: A02B C05

Esomeprasool on omeprasooli S-isomeer, mis vähendab maohappe sekretsiooni spetsiifilise toimemehhanismiga: parietaalrakkude prootonpumba inhibeerimisega. Nii omeprasooli R- kui S-isomeeril on sarnane farmakodünaamiline aktiivsus.

Toimemehhanism

Esomeprasool on nõrk alus, mis kontsentreerub ning muutub aktiivvormiks parietaalrakkude sekretoorsete kanalikeste tugevalt happelises keskkonnas, kus ta inhibeerib ensüüm H⁺K⁺-ATP-aasi – prootonpumpa ja inhibeerib sellega nii basaalselt kui ka stimuleeritud happesekretsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast esomeprasooli 20 mg ja 40 mg suukaudse annuse manustamist avaldub toime umbes 1 tunni möödudes. Pärast 20 mg esomeprasooli korduvat kasutamist üks kord päevas 5 päeva jooksul, väheneb pentagastrüüni stimuleerimise tagajärjel maksimaalne happesekretsioon 90%, mõõdetuna 6...7 tundi pärast 5. päeval manustatud annust.

Pärast viiepäevast suukaudset esomeprasooli manustamist annustes 20 mg ja 40 mg püsis gastroösofagealse reflukshaigusega-patsientidel maokeskkonna pH üle 4 keskmiselt 13 tundi ja 17 tundi ööpäevas. Patsientide osakaal, kelle maokeskkonna pH 20 mg esomeprasooli manustamisel püsis üle 4 vähemalt 8 tundi, oli 76%, 12 tundi – 54% ja 16 tundi - 24%. Vastavad parameetrid 40 mg esomeprasooli manustamisel olid 97%, 92% ja 56%.

Kasutades plasmakontsentratsiooni asendusparameetrimena AUC-d, on võimalik näidata, et happesekretsiooni pärssiva toime tugevnemine on seotud AUC suurenemisega.

Umbes 78% reflüksösofagiidiga patsientidest paraneb 40 mg esomeprasooli 4-nädalase, 93% patsientidest 8-nädalase kasutamise järel.

Ühenädalane ravi 20 mg esomeprasooliga 2 korda päevas koos sobivate antibiootikumidega tagab *H. pylori* eradikatsiooni umbes 90% patsientidest. Pärast 1-nädalast eradikatsioonravi tüsistumata duodenaalhaavandi puhul ei ole monoterapia antisekretoorse preparaadiga enam vajalik.

Randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud kliinilises uuringus osalenud endoskoopiliselt tõestatud peptilise haavandi verejooksuga, kirjeldatud kui Forrest Ia, Ib, IIa või IIb (vastavalt 9%, 43%, 38% ja 10%) rühma patsiendid randomiseeriti Nexium I.V. süstelahuse rühma (n=375) või platseeborühma (n=389). Endoskoopilise ravi järgselt manustati patsientidele 30-minutilise veenisisesse infusioonina kas 80 mg esomeprasooli, millele järgnes püsiinfusioon 8 mg/h või platseebot 72 tunni jooksul. Pärast esmast 72-tunnist perioodi said kõik patsiendid 40 mg suukaudset ravimit Nexium 27 päeva jooksul maohappesuse langetamiseks. Verejooks retsidiveerus 3 päeva jooksul 5,9%-l Nexium I.V. rühma patsientidest ning 10,3%-l platseeborühma patsientidest. 30. ravijärgsel päeval tekkis verejooksu retsidiiv vastavalt 7,7%-l ja 13,6%-l patsientidest.

Ravi ajal antisekretoorse preparaadiga suureneb seerumi gastriini hulk, vastusena alanenud happesekretsioonile. Samal põhjusel suureneb ka kromogranin A (CgA) tase seerumis. CgA taseme tõus võib mõjutada neuroendokriinsete tuumorite uuringute tulemust. Kirjandusest saadud andmetele tuginedes tuleb ravi prootonpumbainhibiitoritega katkestada viis kuni neliteist päeva enne CgA mõõtmist. Mõõtmist võib korrata, kui tase seerumis ei ole normaliseerunud.

Nii esomeprasooli pikaajaliselt saavatel lastel kui täiskasvanutel on täheldatud ECL-rakkude arvu suurenemist, mis võib olla seotud gastriini seerumitaseme tõusuga. Sellel leiul ei ole tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Antisekretoorse preparaadi pikaajasel kasutamisel on täheldatud vähest maonäärmete tsüstide esinemissageduse suurenemist. Nimetatud muutus on happesekretsiooni pärssumise füsioloogiline tagajärg ning möödub tavaliselt pärast ravi lõpetamist.

Maohappesuse vähenemisel igasugusel põhjusel, kaasa arvatud prootonpumba inhibiitorite kasutamine, suureneb mao-sooletrakti normaalsesse mikrofloorasse kuuluvate bakterite hulk. Ravi

protonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada mao-seedetrakti infektsioonide, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*, tekkeriski, tõenäoliselt ka *Clostridium difficile* seedetrakti infektsiooni tekkeriski haiglapatsientidel.

Kliiniline efektiivsus

Kahes kliinilises uuringus patsientidel, kes kasutasid mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (sh COX-2 selektiivseid), ilmnes Nexiumi parem maohaavandeid raviv toime kui võrdlusravimil ranitidiinil.

Kahes kliinilises uuringus, kus võrdlusravimina kasutati platseebot, ilmnes Nexiumi parem toime mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite tekke ärahoidmisel patsientidel (patsientide vanus >60 aastat ja/või eelnenud haavandi olemasolu), kes kasutasid mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (sh COX-2 selektiivseid).

Lapsed

Uuringus, kus osalesid pikaajalist PPI ravi saavad pediaatrilised (<1 kuni 17-aastastel) GERD patsiendid, arenes 61%-l lastest kliinilise tähenduseta ECL-rakkude hüperplaasia; atroofilise gastriidi või kartsinoidide teket ei täheldatud.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Esomeprasool on happetundlik, mistõttu seda manustatakse suu kaudu sooles lahustuvate enterokattega graanulite süsteemi MUPS (Multiple Unit Pellet System) abil. *In vivo* muundumine R-isomeeriks on ebaoluline. Esomeprasooli imendumine seedetraktist on kiire, maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib 1...2 tunni möödudes pärast ravimi manustamist. Absoluutne biosaadavus pärast ühekordset 40 mg annust on 64%, mis suureneb korduval üks-kord-päevas manustamisel 89%-ni. 20 mg esomeprasooli annuse korral on nimetatud väärtused vastavalt 50% ja 68%.

Toit vähendab esomeprasooli imendumise määra ja kiirust, kuigi sellel pole olulist mõju esomeprasooli toimele maokeskkonna happesusele.

Jaotumine

Jaotusruumala oli tervetel vabatahtlikel puhkeolekus ligikaudu 0,22 l/kg. Keskmiselt 97% esomeprasoolist seondub vereplasma valkudega.

Biotransformatsioon

Esomeprasool metaboliseerub täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) vahendusel. Põhiosa esomeprasooli metabolismist sõltub isoensüümist CYP2C19-st, mis vastutab esomeprasooli hüdroksü- ja desmetüülmetaboliitide tekke eest. Ülejäänud sõltub teisest spetsiifilisest isoensüümist, CYP3A4-st, mis on vastutav esomeprasoolsulfooni, peamise metaboliidi tekke eest.

Eritumine

Allpool toodud parameetrid peegeldavad peamiselt funktsioneeriva CYP2C19 isoensüümiga isikute farmakokineetikat, nn kiireid metaboliseerijaid.

Plasmakliirens on ligikaudu 17 l/t pärast ühekordse annuse ja ligikaudu 9 l/t korduval ravimi manustamisel. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast ravimi korduvat üks kord päevas manustamist on ligikaudu 1,3 tundi. Esomeprasool elimineerub plasmast täielikult ega kumuleeru manustamisel üks kord päevas.

Esomeprasooli põhimetaboliidid ei oma toimet maohappe sekretsioonile.

Ligikaudu 80% suukaudu manustatud annusest eritub uriini kaudu metaboliitidena, ülejäänud roojaga. Toimeainet muutumatul kujul on uriinist leitud alla 1%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Versioon 16

Ravimiametis kinnitatud 2015-01

Esomeprasooli farmakokineetikat on uuritud annuste juures kuni 40 mg kaks korda ööpäevas. Plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suureneb esomeprasooli korduval manustamisel ning annab tulemuseks suurema kui annusega proportsionaalse AUC tõusu. Selline AUC muutus on seotud esmase maksapassaaži käigus toimuva metabolismi aeglustumise ja seega süsteemse kliirensi vähenemisega, mille põhjuseks on ensüüm CYP2C19 aktiivsuse pärssimine esomeprasooli ja/või tema sulfoonmetaboliidi poolt.

Spetsiaalsed patsientide populatsioonid

Aeglased metaboliseerijad

Ligikaudu 3%-l populatsioonist puudub funktsioneeriv ensüüm CYP2C19, neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Sellistel inimestel metaboliseerub esomeprasool tõenäoliselt CYP3A4 vahendusel. Pärast korduvat 40 mg esomeprasooli manustamist üks kord päevas oli aeglastel metaboliseerijatel ravimi keskmine plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ligikaudu 100% kõrgem kui funktsioneeriva CYP2C19 ensüümiga isikutel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmine plasmakontsentratsioon suurenes umbes 60%. Nimetatud iseärasused ei mõjuta siiski esomeprasooli annustamisskeemi.

Sugu

Pärast ühekordset 40 mg esomeprasooli annust on naistel keskmine plasmakontsentratsioonikõvera alune pindala 30% suurem kui meestel. Korduvmanustamisel üks kord ööpäevas soolisi erinevusi ei ole täheldatud. Ka need andmed ei mõjuta esomeprasooli annustamisskeemi.

Maksatalitluse häire

Keskmise ja mõõduka raskusega maksatalitluse häirega patsientidel võib esomeprasooli metabolism olla aeglustunud. Raskekujulise maksapuudulikkusega patsientidel on esomeprasooli AUC kahekordistunud. Seetõttu ei tohi esomeprasooli päevast annust 20 mg raskekujulise maksapuudulikkusega patsientide puhul ületada.

Manustamisel annuses üks kord ööpäevas ei kuhju esomeprasool ega tema peamised metaboliidid plasmas.

Neerutalitluse häire

Kahjustunud neerutalitlusega patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud. Kuna neerude kaudu erituvad peamiselt esomeprasooli inaktiivsed metaboliidid, siis neerutalitluse häirega patsientidel esomeprasooli metabolism arvatavasti ei muutu.

Vanemaealised

Esomeprasooli metabolism eakatel (71...80-aastastel) ei erine märkimisväärselt noorematest täiskasvanutest.

Lapsed

12...18-aastased noorukid

20 mg ja 40 mg esomeprasooli korduvannustamisel on mõlema annuse puhul plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ja aeg, mis kulub ravimi maksimaalse plasma kontsentratsiooni saavutamiseks (t_{max}) 12-18 aastastel, sarnane täiskasvanutega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Ohutusosalase farmakoloogia, korduvmanustamisega teostatud toksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes saadud mittekliinilistes andmetes erilist potentsiaalset ohtu inimesele ei leitud. Kliinilistes uuringutes mittetäheldatud kõrvaltoimed, mis ilmnesid loomkatsetes plasmakontsentratsioonide juures, mis olid sarnased kliinilistele plasmakontsentratsioonidele ja mis võivad omada kliinilist tähendust, olid järgmised: rottidel ratseemilise seguga teostatud pikaajalised kartsinogeensuse uuringud näitasid ECL-rakkude hüperplaasiat ja kartsinoidide teket maos. Sellised toimed olid ilmselt seotud maohappe produktsiooni vähenemise tõttu tekkinud väljendunud sekundaarse hüpergastrineemiaga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Glütseroolmonostearaat 40-55,
hüdrosüpropüülselluloos,
hüpromelloos,
raudoksiid (20 mg tabletid: punakaspruun ja kollane; 40 mg tabletid: punakaspruun) (E 172),
magneesiumstearaat,
metakrüülhappe etüülakrülaadi kopolümeer (1:1),
mikrokristalliline tselluloos,
sünteetiline parafiin,
makrogool,
polüsorbaat 80,
krospovidoon,
naatriumstearüülfumaraat,
suhkruterad (sahharoos ja maisitärklis),
talk,
titaandioksiid (E 171),
trietüülsitraat.

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida tablette originaalpakendis või hoida pakend tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- polüetüleenpudel vahetorgiga, polüpropüleenist keermega kork ja kuivatuskapsel
- alumiiniumblisterpakend

20 mg, 40 mg: pudelis 7, 14, 28, või 140 (5x28) tabletti;

20 mg, 40 mg: blisterpakendis 3, 7, 14, 28, või 140 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Manustamine nasogastraalsondi kaudu

1. Panna tablett sobivasse süstlasse ja täita süstal ligikaudu 25 ml vee ja ligikaudu 5 ml õhuga. Mõnede sondide puhul on lahustamiseks vajalik 50 ml vett, vältimaks mikroorganulite kääpumist sondis.
2. Loksutada süstalt koheselt umbes 2 minuti jooksul tableti lahustamiseks.

Version 16

Ravimiametis kinnitatud 2015-01

3. Hoida süstalt püstises asendis ots ülalpool ja kontrollida, et ots ei oleks ummistunud.
4. Ühendada süstal sondiga, säilitades süstla püstist asendit.
5. Loksutada süstalt ja keerata süstla ots allapoole. Koheselt süstida 5-10 ml vedelikku sondi. Seejärel pöörata süstal ümber ja loksutada (süstalt hoida ots üleval, vältimaks otsa ummistumist).
6. Keerata süstla ots allapoole ja koheselt süstida teine 5-10 ml sondi. Korrata protseduuri, kuni süstal on tühi.
7. Täita süstal 25 ml vee ja 5 ml õhuga ja vajadusel korrata punktis 5 kirjeldatut, et pesta ära kõik jäägid, mis on süstlasse jäänud. Mõnede sondide jaoks on vajalik 50 ml vett.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Nexium, 20 mg: 371302
Nexium, 40 mg: 371402

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Nexium, 20 mg: 08.02.2002/31.01.2012
Nexium, 40 mg: 08.02.2002/31.01.2012

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud jaanuaris 2015