

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Elfimest, 20 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina).

INN. *Esomeprazolium*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab kuni 5,65 mg sahharoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

Heleroosa, ellipsikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtudega 6,55 x 13,6 mm.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Gastroösofageaalse reflukshaiguse vaevuste (kõrvetised ja maohappe tagasivoolusümptomid) lühiajaline ravi täiskasvanutel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Soovitav annus on 20 mg esomeprasooli (üks tablett) ööpäevas.

Sümptomite leevendamiseks võib osutada vajalikuks võtta tablette 2...3 järjestikusel päeval. Ravi kestab kuni kaks nädalat. Ravi tuleb katkestada, kui sümptomid on täielikult taandunud.

Kui kahepäevase ravi järgselt sümptomid ei taandu, tuleb patsient suunata arsti vastuvõtule.

Patsientide erirühmad

Neerukahjustusega patsiendid

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).

Maksakahjustusega patsiendid

Annuse kohandamine kerge kuni mõõduka raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb enne ravi Elfimest'iga nõu pidada arstiga (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Eakad patsiendid (≥65-aastased)

Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Elfimest'i ei kasutata alla 18-aastastel lastel gastroösofageaalse reflukshaiguse vaevuste (kõrvetised ja maohappe tagasivoolusümptomid) lühiajalise ravi näidustusel.

Manustamisviis

Tabletid tuleb tervelt alla neelata koos poole klaasitäie veega. Tablette ei tohi katki närida ega purustada.

Teise võimalusena võib tableti lahustada pooles klaasitäies karboniseerimata vees. Teisi vedelikke mitte kasutada, kuna enterokate võib lahustuda. Vett tuleb segada kuni tablett lahustub. Vesi koos pelletitega tuleb ära juua kohe või 30 minuti jooksul. Loputada klaas poole klaasitäie veega ja juua. Pelletteid ei tohi närida ega purustada.

4.3 Vastunäidustused

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

Esomeprasooli ei tohi kasutada samaaegselt koos nefliviiriga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Üldine

Patsiente tuleb teavitada, et nad võtaksid ühendust arstiga, kui:

- neil esineb tahtluseta märkimisväärne kehakaalu langus, korduv oksendamine, neelamisraskus, veriokse või veriroe ning kui kahtlustatakse või esineb teadaolev maohaavand, tuleb välistada selle pahaloomulisus, sest ravi esomeprasooliga võib leevendada sümptomeid ja edasi lükata diagnoosimist;
- neil on varasemast teadaolev maohaavand või teostatud mao-sooletrakti kirurgiline operatsioon;
- nad on 4 või enam nädalat olnud pideval sümptomaatilisel ravil seedehäirete või kõrvetiste tõttu;
- neil on ikterus või raske maksahaigus;
- nad on üle 55-aastased ning nende sümptomid on alles tekkinud või muutunud.

Seedehäirete või kõrvetiste sümptomite tõttu pikaajalisel ravil olevad patsiendid peavad regulaarselt külastama oma arsti. Üle 55-aastased patsiendid, kes kasutavad igapäevaselt käsimüügis olevaid seedehäirete või kõrvetiste vastaseid ravimeid, peavad sellest oma apteekrit või arsti teavitama.

Patsiendid ei tohi võtta Elfimest'i pikaajalise profülaktilise ravimina.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada mao-seedetrakti infektsioonide tekkeriski, sh *Salmonella* ja *Campylobacter* poolt põhjustatud infektsioonid, ning haiglapatsientidel tõenäoliselt ka *Clostridium difficile* poolt põhjustatud infektsioonid (vt lõik 5.1).

Patsiendid peavad võtma ühendust oma arstiga, kui neil seisab ees endoskoopiline uuring või väljahingatava õhu urea test.

Kombinatsioon teiste ravimitega

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

Esomeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Esomeprasooliga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleb tähelepanu pöörata võimalikele koostoimetele CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega. Klopidoogreeli ja esomeprasooli vahel on täheldatud koostoimet. Selle koostoime kliiniline tähendus on teadmata. Ennetava abinõuna tuleb esomeprasooli ja klopidoogreeli koosmanustamist vältida (vt lõik 4.5).

Patsiendid ei tohi kasutada samaaegselt mõnda teist prootonpumba inhibiitorit või H₂-antagonisti.

Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Elfimest'iga lõpetada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast mõõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitoriga ravi lõpetamist.

Naha subakuutne erütematoosne luupus

Prootonpumba inhibiitoreid seostatakse väga harva naha subakuutse erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Elfimest'i kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekkemise riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Abiained

Naatrium

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi tableti kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Sahharoos

See ravim sisaldab suhkruterasid (sahharoos). Patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik fruktoositalumatus, glükoosi-galaktoosi imendumishäire või sahharoosi-isomaltasi puudulikkus, ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimete uuringud on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

Esomeprasooli toime teiste ravimite farmakokineetikale

Kuna esomeprasool on omeprasooli enantiomeer, on toodud andmed omeprasooli koostoimete kohta.

Proteasaasi inhibiitorid

On teada, et omeprasool omab koostoimet mõnede proteasaasi inhibiitoritega. Teatatud koostoimete kliiniline tähtsus ja toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Mao happesuse suurenemine omeprasooli ravi käigus võib muuta proteasaasi inhibiitorite imendumist. Teised võimalikud koostoimemehhanismid mõjuvad läbi CYP2C19 inhibeerimise.

Omeprasooliga koosmanustamisel on teatatud atasanaviiri ja nelfinaviiri sisalduse vähenemisest seerumis, mistõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) ja 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri 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 toimet atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) ja 400 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri 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 annuses 20 mg kord ööpäevas. 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 ning esomeprasooli ja nelfinaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Sakvinaviiri (koos samaaegse ritonaviiriga) kohta on teateid tõusnud tasemest (80...100%) seerumis samaaegse omeprasooli ravi (40 mg üks kord ööpäevas) puhul. Ravil omeprasooliga annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei ilmnenud toimet darunaviiri ega amprenaviiri ekspositsioonidele (mõlemad ravimid kombinatsioonis ritonaviiriga).

Ravil esomeprasooliga annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei ilmnenud toimet amprenaviiri ekspositsioonile (koos või ilma ritonaviirita). Omeprasooli ravil 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 prootonpumba inhibiitoritega. Suures annuses metotreksaadi manustamisel võib osutada vajalikuks esomeprasooli ravi ajutine katkestamine.

Takroliimus

On teatatud takroliimuse plasmakontsentratsiooni tõusust esomeprasooli samaaegsel manustamisel. Jälgida tuleb takroliimuse plasmakontsentratsiooni ning neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens) ning vastavalt sellele tuleb vajadusel kohandada takroliimuse annust.

pH-st sõltuva imendumisega ravimid

Maohappe pärssimine esomeprasooli ja teiste prootonpumba inhibiitorite ravi ajal võib vähendada või suurendada teiste mao pH tasemest sõltuva imendumisega ravimite imendumist. Esomeprasooli samaaegsel manustamisel võib suukaudsel manustamisel väheneda selliste ravimite, nagu ketokonasool, itrakonasool ja erlotiniib imendumine, samal ajal kui digoksiini imendumine võib suurenedada.

Samaaegne ravi omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiiniga suurendas tervetel isikutel digoksiini biosaadavust 10% võrra (kuni 30% kahel isikul kümnest). Digoksiini toksilisust 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 esomeprasool peamiselt metaboliseerub. Seega esomeprasooli kombineerimisel teiste CYP2C19 kaudu metaboliseeritavate ravimitega, nagu varfariin, fenütoin, tsitalopraam, imipramiin, klomipramiin, diasepaam jt, võib viimaste plasmakontsentratsioon suurenedada ning tekkida vajadus nende annuste vähendamiseks. Klopidooreeli, CYP2C19 vahendusel aktiivseks metaboliidiks muunduva eelravimi kasutamisel, võib aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon langeda.

Varfariin

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

Klopidooreel

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes on ilmnenud 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 klopidogreeli koos fikseeritud annuses esomeprasooli (20 mg) ja atsetüülsalitsüülhappega (81 mg) võrreldes ainult klopidogreeli saava rühmaga, langes klopidogreeli aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon peaaegu 40%. Siiski, (ADP indutseeritud) trombotsüütide agregatsiooni maksimaalse pärssimise tase oli võrdne klopidogreeli ja klopidogreel+kombinatsiooni (esomeprasool ja atsetüülsalitsüülhape) rühmades.

Vaatlus-ja kliinilistest uuringutest on saadud mittetäielikke andmeid selle farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime tähendusest olulisematele südame-veresoonkonna tüsistustele. Ennetava abinõuna tuleb vältida esomeprasooli ja klopidogreeli samaaegset kasutamist.

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 substraat) 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 tsisapriidi plasmakontsentratsioon/aeg kõvera alune pindala (AUC) 32% ja eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pikenes 31% võrra, kuid ei tekkinud plasmakontsentratsiooni märkimisväärset suurenemist. Ainult tsisapriidi manustamisel täheldati vähest QT-intervalli pikenedamist, kuid tsisapriidi ja esomeprasooli koosmanustamisel intervalli edasist pikenedamist ei täheldatud.

Diasepaam

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

Uuritud ravimid, millel puudub kliiniliselt oluline koostoime

Amokitsilliin ja kinidiin

Esomeprasool ei oma kliiniliselt olulist toimet amokitsilliini ja kinidiini farmakokineetikale.

Naprokseen või rofekoksiib

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

Teiste ravimite toimed esomeprasooli farmakokineetikale

CYP2C19 ja/või CYP3A4 pärssivad ravimid

Esomeprasool metaboliseerub CYP2C19 ja CYP3A4 vahendusel. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel esomeprasooli ekspositsioon (AUC) kahekordistub. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP2C19 ning CYP3A4 kombineeritud inhibiitori manustamisel võib esomeprasooli ekspositsioon (AUC) enam kui kahekordistuda. CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor vorikonasool suurendas omeprasooli AUC_t-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 (*Hypericum perforatum*)) võivad esomeprasooli metabolismi kiirendades langetada esomeprasooli taset seerumis.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et esomeprasool ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Ettevaatusena on parem vältida Elfimest'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas esomeprasool/selle metaboliidid erituvad rinnapiima. Andmed esomeprasooli toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Esomeprasooli ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Omeprasooli ratseemilise suukaudse seguga tehtud loomkatsetes ei leitud kahjustavat toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esomeprasool mõjutab kergelt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Aeg-ajalt võivad tekkida teatud kõrvaltoimed, nagu pearinglus ja nägemishäired (vt lõik 4.8). Kõrvaltoimete tekkimisel ei tohi patsiendid autot juhtida ega masinaid kasutada.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusalane kokkuvõte

Kõige sagedasemateks teatatud kõrvaltoimeteks kliinilistes uuringutes (ja ka turuletulekujärgselt) on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus ja iiveldus. Lisaks on kõrvaltoimete profiil sarnane erinevate ravimvormide, näidustuste, vanuse- ja patsiendirühmade korral. Annusega seotud kõrvaltoimeid ei ole täheldatud.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Allpool loetletud kõrvaltoimeid on täheldatud või kahtlustatud kliinilistes uuringutes esomeprasooliga ning ravimi turuletulekujärgsel kasutamisel. Kõrvaltoimed klassifitseeritakse vastavalt MedDRA esinemissageduste kategooriale järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia
	Väga harv	Agranulotsütoos, pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Perifeerne turse
	Harv	Hüponatraemia
	Teadmata	Hüpomagneseemia; raske hüpomagneseemia võib korreleeruda hüpokaltseemiaga; hüpomagneseemia võib olla ka hüpokaleemia tulemus
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
	Harv	Agiteeritus, segasus, depressioon
	Väga harv	Agressiivsus, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu

	Aeg-ajalt	Pearinglus, paresteesia, unisus
	Harv	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	Harv	Ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Bronhospasm
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, puhitus, iiveldus/oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)
	Aeg-ajalt	Suukuivus
	Harv	Stomatiit, gastrointestinaalne kandidiaas
	Teadmata	Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
	Harv	Hepatiit koos ikterusega või ilma
	Väga harv	Maksapuudulikkus, hepaatiline entsefalopaatia eelneva maksakahjustusega patsientidel
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Dermatiit, pruuritus, lööve, urtikaaria
	Harv	Alopeetsia, valgustundlikkus
	Väga harv	<i>Erythema multiforme</i> , Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalnekroolüüs (TEN)
	Teadmata	Naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Harv	Artralgia, müalgia
	Väga harv	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Interstitsiaalne nefriit
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 on kogemused siiani väga piiratud. 280 mg annuse suukaudse manustamise järgselt ilmnesid seedetrakti nähud ja nõrkus. Ühekordsel 80 mg esomeprasooli suukaudsel kasutamisel tagajärgi ei ilmnenud. Spetsiifilist antidooti ravimile ei ole teada. Esomeprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole seetõttu dialüüsitav. Ravi peab olema sümptomaatiline ning tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid, ATC-kood: A02BC05

Esomeprasool on omeprasooli S-isomeer, mis 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 (prootonpump) ja inhibeerib sellega nii basaalselt kui ka stimuleeritud happesekretsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast esomeprasooli 20 mg ja 40 mg suukaudse annuse manustamist avaldub toime 1 tunni jooksul. Pärast 20 mg esomeprasooli korduvat manustamist üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, vähenes pentagastrini 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 asendusparameetrina AUC-d, on võimalik näidata, et happesekretsiooni pärssiva toime tugevnemine on seotud AUC suurenemisega.

Antisekretoorsete ravimitega ravi ajal suureneb seerumi gastriinisaldus vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA sisaldus suureneb maohappesuse vähenemise tagajärjel. CgA suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid.

Olemasolevad avaldatud tõendid näitavad, et prootonpumba inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA mõõtmist. See võimaldab PPI-ravi järel suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Mõnedel esomeprasooli pikaajaliselt saavatel patsientidel on täheldatud ECL-rakkude arvu suurenemist, mis võib olla seotud gastriini seerumitaseme tõusuga.

Maohappesuse vähenemisel igasugusel põhjusel, kaasa arvatud prootonpumba inhibiitorite kasutamine, suureneb mao-sooletrakti normaalsesse mikrofloorasse kuuluvate bakterite hulk. Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada mao-seedetrakti infektsioonide, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*, tekkeriski, tõenäoliselt ka *Clostridium difficile* seedetrakti infektsiooni tekkeriski haiglapatsientidel.

Kliiniline efektiivsus

Esomeprasool annuses 20 mg näitas sagedaste kõrvetiste efektiivset ravi patsientidel, kes võtsid ühe annuse iga 24 tunni järel 2 nädala jooksul. Kahes randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga uuringus raviti 4 nädala jooksul 20 mg esomeprasooliga 234 isikut, kes kaebasid sagedasi kõrvetisi. Happerefluksiga seotud sümptomeid (nt kõrvetised ja happe tagasivool) hinnati tagasiulatuvalt 24-tunnise perioodi jooksul. Mõlemas uuringus oli 20 mg esomeprasooli saanud rühm kõrvetiste täieliku taandumise esmase tulemusnäitaja (kõrvetiste puudumine viimase 7 päeva jooksul enne lõppvisiiti) suhtes oluliselt parem kui kontrollrühm (33,9...41,6% vs 11,9...13,7% kontrollrühmas, $p < 0,001$). Kõrvetiste täieliku taandumise teisene tulemusnäitaja (patsiendi päeviku alusel kõrvetiste puudumine 7 järjestikkusel päeval) oli statistiliselt oluline nii 1. nädalal (10,0...15,2% vs 0,9...2,4% kontrollrühmas, $p = 0,014$, $p < 0,001$) kui ka 2. nädalal (25,2...35,7% vs 3,4...9,0% kontrollrühmas, $p < 0,001$).

Ülejäanud teised tulemusnäitajad täiendasid esmast tulemusnäitajat, sh kõrvetiste leevenemine 1. ja 2. nädalal, 24-tunniste kõrvetistevabade päevade protsent 1. ja 2. nädalal, kõrvetiste keskmine raskus 1. ja 2. nädalal ning kõrvetiste esmase ja püsiva taandumise aeg 24-tunni jooksul ning öösel, võrreldes kontrollrühmaga. Ligikaudu 78% 20 mg esomeprasooli saanud isikutest teatas kõrvetiste esmasest leevenemisest esimesel ravinädalal võrreldes 52...58% kontrollrühmas. Kõrvetiste püsiva taandumise aeg (alates sellest, kui 7 järjestikust ilma kõrvetisteta päeva esmakordselt registreeriti) oli esomeprasooli 20 mg annuse puhul oluliselt lühem (39,7...48,7% 14. päeval vs 11,0...20,2% kontrollrühmas). Öiste kõrvetiste esmase leevenemise mediaanaeg oli 1 päev, mis on statistiliselt oluliselt erinev ühe uuringu kontrollrühmast ($p = 0,048$) ja sarnaneb teise uuringu olulisele erinevusele

($p = 0,069$). Ligikaudu 80% öödest olid kõrvetistevabad kõikidel uuringuperioodidel ning 90% öödest kummagi kliinilise uuringu viimaseks nädalaks, võrreldes 72,4...78,3% kontrollrühmas. Uuringuarstide hinnangud kõrvetiste taandumisele sarnanesid uuritavate hinnangutele, näidates statistiliselt olulisi erinevusi esomeprasooli (34,7...41,8%) ja platseebo vahel (8,0...11,4%). Samuti leidsid uuringuarstid 2. nädala hindamisel, et esomeprasool on happe tagasivoolusümptomite ravimisel platseebost oluliselt efektiivsem (58,5...63,6% vs 28,3...37,4% kontrollrühmas).

2. nädala üldise hindamise käigus teatas seisundi paranemisest 78,0...80,7% patsientidest, kes võtsid 20 mg esomeprasooli, võrreldes 72,4...78,3% kontrollrühmas. Enamus hindas seda muutust tähtsa või väga tähtsana igapäevase eluga toimetulekul (79...86% 2. nädalal).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Esomeprasool on happetundlik ja seda manustatakse suukaudselt gastroresistentsete graanulitena. *In vivo* muundumine R-isomeeriks on ebaoluline. Esomeprasooli imendumine seedetraktist on kiire, maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib ligikaudu 1...2 tunni möödudes pärast ravimi manustamist. Absoluutne biosaadavus pärast ühekordset 40 mg annust on 64%, mis suureneb korduval üks kord ööpäevas 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. 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 osa sõltub teisest spetsiifilisest isoensüümist, CYP3A4-st, mis on vastutav esomeprasoolsulfooni, peamise plasmametaboliidi tekke eest.

Eritumine

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

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

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.

Patsientide eripopulatsioonid

Aeglastel metaboliseerijad

Ligikaudu $2,9 \pm 1,5$ % populatsioonist puudub funktsioneeriv ensüüm CYP2C19, neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Sellistel inimestel metaboliseerub esomeprasool tõenäoliselt CYP3A4 vahendusel. Pärast korduvat 40 mg esomeprasooli manustamist üks kord ööpäevas oli aeglastel

metaboliseerijatel ravimi keskmine plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ligikaudu 100% kõrgem kui funktsioneeriva CYP2C19 ensüümiga isikutel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmine plasmakontsentratsioon oli 60% kõrgem. Need leiud ei mõjuta siiski esomeprasooli annustamisskeemi.

Sugu

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

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel võib esomeprasooli metabolism olla aeglustunud. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel on esomeprasooli AUC kahekordistunud. Seetõttu ei tohi ületada esomeprasooli maksimaalset annust 20 mg raske maksafunktsiooni häirega patsientidel. Manustamisel annuses üks kord ööpäevas ei kuhju esomeprasool ega tema peamised metaboliidid plasmas.

Neerukahjustus

Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud. Kuna neerude kaudu erituvad peamiselt esomeprasooli metaboliidid, kuid mitte algravim, siis neerufunktsiooni häirega patsientidel esomeprasooli metabolism arvatavasti ei muutu.

Eakad (üle 65-aastased)

Esomeprasooli metabolism eakatel (71...80-aastastel) ei ole märkimisväärselt muutunud.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kliinilistes uuringutes mittetäheldatud kõrvaltoimed, mis ilmnesid loomkatsetes plasmakontsentratsioonide juures, mis olid sarnased kliinilistele plasmakontsentratsioonidele ja võivad omada kliinilist tähendust, olid järgmised: rottidel ratseemilise seguga teostatud pikaajalised kartsinogeensuse uuringud näitasid ECL-rakkude hüperplaasiat ja kartsinoidide teket maos. Sellised toimed maole on rottidel püsiva väljendunud hüpergastrineemia tagajärg, mis on teisene maohappe tootmise vähenemisele ja mida täheldatakse pärast rottide pikaajalist ravi maohappe sekretsiooni inhibiitoritega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pelletid:

Metakrüülhappe etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)

Talk

Trietüültsitraat

Hüpromelloos

Suhkrusfäärid (sahharoos, maisitärklis)

Magneesiumstearaat

Hüdroksüpropüültselluloos

Glütseroolmonostearaat 40-55

Polüsorbaat 80

Tableti tuum:

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon

Makrogool 6000

Kros povidoon

Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E 171)

Makrogool (PEG 400)

Punane raudoksiid (E 172)

Kollane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

OPA/Alumiinium/PVC-Alumiinium blistrid.

Pakendi suurused: 7 ja 14 gastroresistentset tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.

Reykjavíkurvegi 76-78

220 Hafnarfjörður

Island

8. MÜÜGILOA NUMBER

867015

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 31.03.2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 10.09.2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

september 2019