

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NEXIUM, 20 mg gastroresistentsed tabletid

NEXIUM, 40 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Tablett sisaldab 20 mg või 40 mg esomeprasooli (magneesiumtrihüdraadina)

INN *Esomeprazolium*

Abiained 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

Gastroösofageaalne reflukshaigus:

- reflüksösofagiidi ravi,
- reflüksösofagiidi säilitusravi retsidiivide vältimiseks,
- reflüksösofagiidita haigeil sümptomaatiline ravi vajadusel

Helicobacter pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi kombinatsioonis antibiootikumidega.

Mittesteroidse põletikuvastase ravimi pikaajalise kasutamisega seotud maohaavandi ravi.

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

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi verejooksu retsidiivi vältimine pärast esmast veenisisest ravi.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi.

4.2 Annustamine ja 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.

Pelleteid 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.

Täiskasvanud ja noorukid alates 12-st eluaastast

Gastroösofageaalne reflukshaigus

- erosiivse reflüksösofagiidi 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. Täiskasvanutel ning 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.

Täiskasvanud

***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 amokitsillini 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.

Alla 12-aastased lapsed

NEXIUM'i ei ole soovitatav kasutada alla 12-aastastel lastel väheste kliiniliste kogemuste tõttu.

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.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus esomeprasooli, asendatud bensimidiasoolide või ravimi abiainete suhtes. Esomeprasooli koosmanustamine atasanaviiri ja nelfinaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

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

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

Patsiendid, kes tarvitavad ravimit vastavalt vajadusele, peavad võtma ühendust oma raviarstiga, kui nende haiguse sümptomaatika või iseloom muutub. Sellistel juhtudel tuleb arvestada ka teiste kasutatavate ravimitega tekkida võivate koostoimete võimalusega ravimite plasmakontsentratsioonide muutuste tõttu (vt ka lõik 4.5).

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.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Esomeprasooli toime teiste ravimite farmakokineetikale

Maosisaldise happelisuse vähenemine esomeprasooliga ravi ajal võib suurendada või vähendada teiste ravimite imendumist juhul, kui nende imendumismehhanism on seotud mao happelisusega. Sarnaselt antatsiidide või teiste happesekretsiooni pärssivate ravimitega väheneb esomeprasooli samaaegsel manustamisel ketokonasooli ja itrakonasooli imendumine.

On teada, et omeprasool omab koostoimet mõnede antiretroviraalsete ravimitega. Teatatud koostoimete kliiniline tähtsus ja toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Maosisaldise happelisuse vähenemine võib muuta antiretroviraalse ravimi imendumist. Teiseks võimalikuks koostoimemehhanismiks on CYP219. 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 tõstmine kuni 400 mg-le ei kompenseerinud omeprasooli mõju. Teiste antiretroviraalsete ravimite, näiteks sakvinaaviiri puhul, on teatatud tõusnud seerumi tasemest. Lisaks on teada, et mõnede antiretroviraalsete ravimite seerumi tase ei muutu koosmanustamisel omeprasooliga. Omeprasooli ja esomeprasooli sarnaste farmakodünaamiliste toimete ja farmakokineetiliste omaduste tõttu ei ole esomeprasooli ja antiretroviraalsete ravimite, nagu atasanaviir ja nelfinaviir, koosmanustamine soovitatav.

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 suureneda ning tekkida vajadus nende annuste vähendamiseks. Eriti tuleb seda asjaolu silmas pidada

esomeprasooli määramisel ainult raviks vajadusel. Tervetele vabatahtlikele diasepaami ja 30 mg esomeprasooli samaaegsel manustamisel vähenes diasepaami CYP2C19-kliirens 45% võrra. 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.

Kliinilises uuringus, 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.

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%.

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 pikenemist, kuid tsisapriidi ja esomeprasooli koosmanustamisel intervalli edasist pikenemist ei täheldatud (vt ka lõik 4.4).

Esomeprasool ei oma kliiniliselt olulist toimet amoksitsilliini või kinidiini farmakokineetikale.

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

Teiste ravimite toime esomeprasooli farmakokineetikale

Esomeprasool metaboliseerub CYP2C19 ja CYP3A4 isoenüümide vahendusel. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiini (500 mg kaks korda päevas) manustamisel esomeprasooli AUC kahekordistub. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP2C19 ning CYP3A4 kombineeritud inhibiitori, nagu vorikonasool, manustamisel võib esomeprasooli ekspositsioon (AUC) enam kui kahekordistuda.

Esomeprasooli annuse kohandamine kummalgi juhul ei ole siiski vajalik.

4.6 Rasedus ja imetamine

Puuduvad kliinilised andmed esomeprasooli toime kohta rasedusele. Loomkatsed ei ole näidanud ravimi 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 siiski ettevaatusega.

Pole teada, kas esomeprasool eritub rinnapiima. Imetavate naistega pole kliinilisi uuringuid läbi viidud, mistõttu ei ole NEXIUMi kasutamine rinnaga toitmise ajal soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NEXIUM ei oma toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8. Kõrvaltoimed

Kliinilistes uuringutes esomeprasooliga ning ravimi registreerimisjärgsel perioodil kasutamisel on täheldatud või oletatud järgmisi kõrvaltoimeid. Ükski kõrvaltoimetest ei ole teadaolevalt annusest sõltuv.

Esinemissagedus	Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Sage (>1/100, <1/10)	<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu
	<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhuvalu, kõhulahtisus, puhitus, iiveldus/oksendamine
Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Perifeerne turse
	<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Unetus
	<i>Närvisüsteemi häired</i>	Pearinglus, paresteesia, unisus
	<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Peapööritus
	<i>Seedetrakti häired</i>	Suukuivus
	<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Maksa ensüümide aktiivsuse suurenemine
	<i>Naha ja naha aluskoe kahjustused</i>	Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria
Harv (>1/10000, <1/1000)	<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Leukopeenia, trombotsütopeenia
	<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid nt angioödem, anafülaktiline reaktsioon/šokk
	<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüponatreemia
	<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Agiteeritus, segasus, depressioon
	<i>Närvisüsteemi häired</i>	Maitsetundlikkuse häired
	<i>Silma kahjustused</i>	Nägemise ähmastumine
	<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Bronhospasm
	<i>Seedetrakti häired</i>	Stomatiit, gastrointestinaalne kandidoos
	<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Hepatiit kollasusega või ilma
	<i>Naha ja naha aluskoe kahjustused</i>	Alopeetsia
	<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Artralgia, müalgia
	<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Halb enesetunne, suurenenud higistamine
	Väga harv (<1/10000)	<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>
<i>Psühhiaatrilised häired</i>		Agressiivsus, hallutsinatsioonid
<i>Maksa ja sapiteede häired</i>		Maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksakahjustusega patsientidel
<i>Naha ja naha aluskoe kahjustused</i>		<i>Erythema multiforme</i> , Steven-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs (TEN)
<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>		Lihasnõrkus
<i>Neerude ja kuseteede häired</i>		Interstitsiaalne nefriit
<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>		Günekomastia
<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>		Hüpomagneseemia

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 ilmnunud.

Versioon 9

Ravimiametis kinnitatud 21.04.2010

Spetsiifilist antidooti ravimile ei ole teada. Esomeprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole seetõttu dialüüsitav. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: 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 – prootonpumpa ja inhibeerib sellega nii basaalselt kui ka stimuleeritud happesekretsiooni.

Toime maohappe sekretsioonile

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, vähenes 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 gastroösofageaalse 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%.

Ristuuritus oli toime kestus viiendal päeval gastroösofageaalse reflukshaigusega-patsientidel maokeskkonna pH üle 4 statistiliselt märkimisväärselt suurem esomeprasooli ravi saanud patsientidel võrreldes lansoprasooli, omeprasooli, pantoprasooli ja rabeprasooliga ($p < 0,001$).

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

Happesekretsiooni inhibeerimise terapeutiline toime

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 veenisise 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. Verejooksu retsidiiv 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.

Teised happesekretsiooni pärssimisega seotud toimed

Versioon 9

Ravimiametis kinnitatud 21.04.2010

Ravi ajal antisekretoorse preparaadiga suureneb seerumi gastriini hulk, vastusena alanenud happesekretsioonile.

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

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

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

Kahes kliinilises uuringus, kus võrdlusravimina kasutati platseebot, ilmnis NEXIUM'i 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).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Esomeprasool on happetundlik, mistõttu seda manustatakse suu kaudu sooles lahustuvate enterokatttega 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%. Jaotusruumala oli tervetel vabatahtlikel puhkeolekus ligikaudu 0,22 l/kg. Keskmiselt 97% esomeprasoolist seondub vereplasma valkudega.

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

Metabolism ja eritumine

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.

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. 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. 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%.

Spetsiaalsed patsientide populatsioonid

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.

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

Pärast ühekordset 40 mg esomeprasooliannust 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.

Elundite puudulik talitus

Keskmise ja mõõduka raskusega maksafunktsiooni 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.

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

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

Korduvmanustamisega teostatud toksilisuse, genotoksilisuse ja reproduktsioonitoksilisuse uuringutes erilist potentsiaalset ohtu inimesele ei leitud. 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,
hüproloos,
hüpromelloos,
raudoksiid (E 172),
magneesiumstearaat,
metakrüülhappe etüülakrülaadi kopolümeer,
mikrokristalne tselluloos,

Versioon 9

Ravimiametis kinnitatud 21.04.2010

süntetiline parafiin,
makrogool,
polüsorbaat 80,
krospovidoon,
naatriumstearüülumaraat,
suhkruterad (sahharoos ja maisitärklis),
talk,
titaandioksiid (E 171),
trietüültsitraat.

6.2 Sobimatus

Ei ole kohaldatav.

6.3 Kõlblikusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida pakend (polüetüleenpudel) tihedalt suletuna.

Hoida originaalpakendis (blister).

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

- polüetüleenpudel vahekorgiga, 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.

6.6 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 mikrograanulite kämpumist sondis.
2. Loksutada süstalt koheselt umbes 2 minuti jooksul tableti lahustamiseks.
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: 08.02.2002/12.02.2007

NEXIUM, 40 mg: 08.02.2002/12.02.2007

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2010