

## RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Escadra Control 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid

### 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 20 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina).

INN: *Esomeprazolium*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	20 mg gastroresistentsed kõvakapslid
sahharoos	28,46...32,56 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

### 3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

Kapslikeha ja kapslikaas on õrnroosad. Kapsel sisaldab valgeid kuni peaaegu valgeid pelletteid. Kapsli suurus: nr. 3.

### 4. KLIINILISED ANDMED

#### 4.1 Näidustused

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

#### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

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

Sümptomite leevendamiseks võib osutada vajalikuks võtta kapsleid 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 ettevaatusega (vt lõik 5.2).

##### *Maksakahjustusega patsiendid*

Annuse kohandamine kerge kuni mõõduka raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel tuleb enne ravi Escadra Control'iga nõu pidada arstiga

(vt lõigud 4.4 ja 5.2).

*Eakad patsiendid (≥65-aastased)*

Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

*Lapsed*

Puudub Escadra Control'i asjakohane kasutus lastel vanuses alla 18 aasta gastroösofageaalse reflukshaiguse vaevuste (kõrvetised ja maohappe tagasivoolusümptomid) lühiajalise ravi näidustusel.

### Manustamisviis

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, koos väheses veega. Kapsleid ei tohi närida ega purustada. Teise võimalusena võib kapslid avada ja segada pelletid poole klaasi karboniseerimata veega. Teisi vedelikke kasutada ei tohi, kuna maohappekindel kate võib lahustuda. Jooge pelletitega vesi kohe või 30 minuti jooksul. Loputage klaas poole klaasi veega ja jooge ära. Pelleteid ei tohi närida ega purustada.

### **4.3 Vastunäidustused**

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

Esomeprasooli ei tohi manustada samaaegselt koos nelfinaviiriga (vt lõik 4.5).

### **4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel**

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 diagnoosi edasi lükata;
- 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. Eeskätt 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 Escadra Control'i pikaajalise profülaktilise ravimina.

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada mao-seedetrakti infektsioonide tekkeriski, sh *Salmonella* ja *Campylobacter* poolt põhjustatud infektsioonid, ning hospitaliseeritud patsientidel 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 kasutamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitori kombinatsiooni kasutamine on vältimatu, on pidev kliiniline järelvalve soovitatav koos 100 mg ritonaviiriga manustatava atasanaviiri annuse suurendamisel 400 mg-ni.

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. On täheldatud koostoimet klopidoogreeli ja esomeprasooli vahel. Selle koostoime kliiniline tähendus on teadmata. Esomeprasooli ja klopidoogreeli koosmanustamist tuleb vältida (vt lõik 4.5).

Patsiendid ei tohi kasutada samaaegselt mõnda teist prootonpumba inhibiitorit või H<sub>2</sub>-antagonisti.

#### Toime laboratoorsetele analüüsidele

Kromografiin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendokriinsete kasvajatute uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Escadra Control'iga lõpetada vähemalt viis 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 artralgiat, peab patsient pöörduma viivitamatult tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Escadra Control'i kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekkimise riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

#### *Abiained*

Escadra Control sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatus, glükoos-galaktose malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltasi puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta. Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

### **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.

#### Proteaasi inhibiitorid

On teatatud, et omeprasool omab koostoimet mõnede proteaasi inhibiitoritega. Teatatud koostoimete kliiniline tähtsus ja toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Maohappe tõusnud pH tase ravi ajal omeprasooliga võib muuta proteaasi inhibiitorite imendumist. Teised võimalikud koostoimemehhanismid mõjuvad läbi CYP219 inhibeerimise.

Omeprasooliga koosmanustamisel on teatatud atasanaviiri ja nelfinaviiri seerumi taseme vähenemisest, mistõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamine 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiriga põhjustas tervetel vabatahtlikel ekspositsiooni märkimisväärse vähenemise atasanaviirile (ligikaudu 75% AUC, C<sub>max</sub> ja C<sub>min</sub> vähenemine). Atasanaviiri annuse suurendamine 400 mg-ni ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele (20 mg üks kord ööpäevas) koos atasanaviiriga 400 mg/ritonaviiriga 100 mg, vähenes atasanaviiri ekspositsiooni ligikaudu 30% võrreldes 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri ühekordse ööpäevase annuse manustamisega ilma 20 mg omeprasooli ööpäevase annuseta. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamisel vähenesid nelfinaviiri keskmine AUC, C<sub>max</sub> ja C<sub>min</sub> 36...39% võrra ja farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 keskmine AUC, C<sub>max</sub> ja C<sub>min</sub> vähenesid 75...92% võrra. Omeprasooli ja esomeprasooli sarnase farmakodünaamilise toime 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).

Sakvinaaviiri (koos ritonaviiriga) manustamisel koos omeprasooliga (40 mg üks kord ööpäevas) tõusis sakvinaaviiri seerumi tase (80...100%). Omeprasooli annusel 20 mg ööpäevas puudus toime darunaviiri (koos ritonaviiriga) ja amprenaviiri (koos ritonaviiriga) ekspositsioonile.

Esomeprasooli ravi annuses 20 mg ööpäevas ei omanud mõju amprenaviiri (manustatuna koos ritonaviiriga ja ilma) ekspositsioonile. Omeprasooli annusel 40 mg ööpäevas puudus toime lopinaviiri (koos ritonaviiriga) ekspositsioonile.

#### Metotreksaat

Mõnedel patsientidel 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 samaaegsel manustamisel esomeprasooliga. Takroliimuse kontsentratsiooni ja neerufunktsiooni (kreatiini kliirens) tuleb jälgida ja takroliimuse annust vajadusel muuta.

#### pH-st sõltuva imendumisega ravimid

Mao happesuse pärssimine esomeprasooli ja teiste prootonpumba inhibiitorite ravi ajal võib vähendada või suurendada teiste mao pH tasemest sõltuva imendumisega ravimite imendumist.

Esomeprasooli ravi ajal võib väheneda suukaudselt manustatavate ravimite, nagu ketokonasool, itrakonasool ja erlotiniib imendumine ning suurened digoksiini imendumine.

Samaaegne ravi omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiiniga suurendas tervetel isikutel digoksiini bioaadavust 10% võrra (kuni 30% kahel isikul kümnest). Digoksiini toksilisusest on teatatud harva. Siiski tuleb olla ettevaatlik, kui esomeprasooli manustatakse eakatele patsientidele suurtes annustes. Digoksiini ravi jälgimist tuleb tugevdada.

#### CYP2C19 poolt metaboliseeritavad ravimid

Esomeprasool inhibeerib CYP2C19 isoensüümi, mille kaudu esomeprasool peamiselt metaboliseerub. Seega esomeprasooli kombineerimisel teiste CYP2C19 kaudu metaboliseeritavate ravimitega, nagu varfariin, fenütoiin, tsitalopraam, imipramiin, klomipramiin, diasepaam jt, võib viimaste plasmakontsentratsioon suurened ning tekkida vajadus nende annuste vähendamiseks. Klopidoogreeli, mis on CYP2C19 vahendusel aktiivseks metaboliidiks muunduv eelravim, 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. Soovitav on varfariini või teiste kumariini derivaatidega samaaegselt esomeprasooliga ravi alustamisel ning lõpetamisel jälgida vastavaid näitajaid.

#### Klopidoogreel

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

Tervetel vabatahtlikel läbi viidud uuringus, milles manustati klopidoogreeli koos fikseeritud annuses esomeprasooli (20 mg) ja atsetüülsalitsüülhappega (81 mg), langes klopidoogreeli aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon peaaegu 40% võrreldes ainult klopidoogreeli saava rühmaga. Siiski oli (ADP indutseeritud) trombotsüütide agregatsiooni maksimaalse pärssimise tase võrdne klopidoogreeli ja klopidoogreel+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

40 mg esomeprasooli samaaegne manustamine põhjustas epilepsiaga patsientidel fenütoini miinimumkontsentratsiooni 13% suurenemise. Esomeprasooliga ravi alustamisel või lõpetamisel soovitatakse fenütoini plasmakontsentratsioone jälgida.

#### Vorikonasool

Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) suurendas vorikonasooli (CYP2C19 substraat)  $C_{max}$  ja  $AUC_{\tau}$  vastavalt 15% ja 41% võrra.

#### Tsilostasool

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

#### Tsisapriid

Tervetel vabatahtlikel põhjustas samaaegne 40 mg esomeprasooli manustamine tsisapriidi plasmakontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindala ( $AUC$ ) 32% suurenemise ja eliminatsiooni poolväärtusaja ( $t_{1/2}$ ) 31% pikenemise, kuid ei põhjustanud tsisapriidi maksimaalse plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist. Ainult tsisapriidi manustamisel täheldati vähesel määral QTc-intervalli pikenemist, kuid tsisapriidi ja esomeprasooli kombinatsiooni puhul täiendavat pikenemist ei täheldatud.

#### Diasepaam

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

#### Uuritud ravimid, millel puudub kliiniliselt oluline koostoime

##### Amoksisilliin ja kinidiin

Esomeprasool ei oma kliiniliselt olulist toimet amoksisilliini 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

Esomeprasooli metaboliseeritakse CYP2C19 ja CYP3A4 poolt. Esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori, klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel esomeprasooli ekspositsioon ( $AUC$ ) kahekordistub. Samaaegne esomeprasooli ning CYP2C19 ja CYP3A4 kombineeritud inhibiitori manustamine võib suurendada esomeprasooli ekspositsiooni rohkem kui kaks korda. CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor vorikonasool suurendas omeprasooli  $AUC_{\tau}$  280% võrra. Reeglina ei ole kummalgi juhul esomeprasooli annuse kohandamine vajalik. Samas tuleb kaaluda annuse kohandamist patsientidel, kellel on raske maksakahjustus ja kui on näidustatud pikaajaline ravi.

##### CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerivad ravimid

CYP2C19 või CYP3A4 või mõlemate ensüümide teadaolevad indutseerijad (nt rifampitsiin ja lihtnaistepuna) võivad esomeprasooli ainevahetust 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 Escadra Control'i kasutamist raseduse ajal.

#### Imetamine

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

#### Fertiilsus

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

### 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esomeprasool mõjutab kergelt autojuhtimise või masinate käsitsemise 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

#### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (ja ka turuletulekujärgselt) kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus ja iiveldus. Lisaks on ohutusprofiil sarnane erinevate ravimvormide, näidustuste, vanuse- ja patsiendirühmade korral. Annusest sõltuvaid 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  $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1\ 000$ ; väga harv  $< 1/10\ 000$ ; teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

	<b>Sage</b>	<b>Aeg-ajalt</b>	<b>Harv</b>	<b>Väga harv</b>	<b>Teadmata</b>
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>			leukopeenia, trombotsütopeenia	agranulotsütoos, pantsütopeenia	
<b>Immuunsüsteemi häired</b>			ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk		
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		perifeersed tursed	hüponatreemia		hüpomagneseemia; raske hüpomagneseemia võib korreleeruda hüpokaltseemiaga. Hüpomagneseemia, mis võib põhjustada ka hüpokaleemiat
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		unetus	agiteeritus, segasusseisund, depressioon	agressiivsus, hallutsinatsioonid	

<b>Närvisüsteemi häired</b>	peavalu	pearinglus, paresteesiad, somnolentsus	maitsetundlikkuse häired		
<b>Silma kahjustused</b>			nägemise hägustumine		
<b>Kõrva ja labürindi kahjustused</b>		vertiigo			
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>			bronhospasm		
<b>Seedetrakti häired</b>	kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/ oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)	suukuivus	stomatiit, gastrointestinaalne kandidiaas		mikroskoopiline koliit
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	hepatiit ikterusega või ilma	maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel	
<b>Naha ja nahaaluskoe kahjustused</b>		dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria	alopeetsia, fotosensitiivsus	multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN))	naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
<b>Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused</b>			artralgia, müalgia	lihasnõrkus	
<b>Neerude ja kuseteede häired</b>				interstitsiaalne nefriit	
<b>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</b>				günekomastia	
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>			halb enesetunne, suurenenud higistamine		

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada [www.ravimiamet.ee](http://www.ravimiamet.ee) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Praeguseni on tahtliku üleannustamise kohta kogemusi väga vähe. 280 mg annusega seotult on kirjeldatud seedetrakti sümptomeid ja nõrkust. Ühekordseid 80 mg esomeprasooli annuseid on talutud sümptomiteta. Spetsiifilist antidooti ei teata. Esomeprasool seostub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole seetõttu dialüüsitav. Ravi peab olema sümptomaatiline ning tuleb kasutada üldtoetavaid 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 spetsiifilise suunatud toimemehhanismiga vähendab maohappe sekretsiooni. Ta on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor. Omeprasooli R- ja S-isomeeri farmakodünaamiline aktiivsus on sarnane.

#### Toimemehhanism

Esomeprasool on nõrk alus, mis kontsentreerub ja muundub aktiivsesse vormi parietaalrakkude sekretoorsete kanalikeste tugevalt happelises keskkonnas, kus ta pärsib ensüümi  $H^+K^+$ -ATPaas ehk prootonpumpa, pärssides seega nii basaalselt kui stimuleeritud happesekretsiooni.

#### Farmakodünaamilised toimed

Pärast 20 ja 40 mg esomeprasooli suukaudset annustamist algab toime ühe tunni jooksul. 20 mg esomeprasooli korduval manustamisel üks kord ööpäevas viie päeva jooksul väheneb pärast pentagastriniga stimuleerimist maksimaalne happesekretsioon 90% võrra, mõõdetuna viiendal päeval 6...7 tundi pärast annustamist.

Pärast 20 mg ja 40 mg esomeprasooli suukaudset annustamist 5 päeva jooksul püsis mao pH üle 4 keskmiselt 13 ja 17 tundi, vastavalt üle 24 tunni sümptomaatilistel gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel. Osakaal patsientidest, kellel maosisene pH püsis üle 4 vähemalt 8, 12 või 16 tundi, oli 20 mg esomeprasooliga vastavalt 76%, 54% ja 24%. Vastavad osakaalud olid 40 mg esomeprasooliga 97%, 92% ja 56%.

Kasutades AUC-d plasmakontsentratsiooni surrogaatparameetrina, on näidatud seost happesekretsiooni pärssimise ja ekspositsiooni vahel.

Ravi jooksul antisekretoorsete ravimitega suureneb seerumis gastriinisisaldus vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA sisaldus suureneb maohappesuse vähenemise tagajärjel. CgA sisalduse suurenemine võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Olemasolevad avaldatud tõendid näitavad, et ravi prootonpumba inhibiitoritega tuleb lõpetada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA sisalduse mõtmist. See võimaldab PPI-ravi järel suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Mõnedel esomeprasooli pikaajaliselt saavatel patsientidel on täheldatud ECL-rakkude hulga suurenemist, mis võib olla seotud seerumi gastriinitaseme suurenemisega.

Maohappesuse vähenemine mis tahes põhjusel, sealhulgas prootonpumba inhibiitorite tõttu, suurendab normaalselt soolestikus esinevate bakterite arvukust maos. Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada seedetrakti infektsioonide, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*, ning hospitaliseeritud patsientidel tõenäoliselt ka *Clostridium difficile* infektsiooni tekkeriski.



### Kliiniline efektiivsus

On näidatud, et esomeprasool annuses 20 mg ravib efektiivselt sagedasi kõrvetisi patsientidel, kes võtsid ühe annuse iga 24 tunni järel 2 nädala jooksul. Kahes mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga pöördelises uuringus raviti 4 nädala jooksul 20 mg esomeprasooliga 234 isikut, kellel olid anamneesis sagedased kõrvetised. Happerefluksiga seotud sümptomeid (nt kõrvetised ja happe tagasivool) hinnati tagasiulatavalt 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) osas märkimisväärselt parem kui kontrollrühm (33,9...41,6% vs 11,9...13,7% kontrollrühmas,  $p < 0,001$ ). Teisene tulemusnäitaja ehk kõrvetiste täielik taandumine (patsiendi päeviku alusel kõrvetiste puudumine 7 järjestikusel päeval) oli statistiliselt oluliselt parem 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,  $p < 0,001$ ).

Ülejäänud teised tulemusnäitajad täiendasid esmast tulemusnäitajat, sh kõrvetiste leevenemine 1. ja 2. nädalal, kõrvetistevabade 24-tunniste 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 ligineb olulisele erinevusele teises uuringus ( $p = 0,069$ ). Ligikaudu 80% öödest olid kõrvetistevabad kõikidel uuringuperioodidel ning 90% öödest olid kõrvetistevabad kummagi kliinilise uuringu 2. 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 ning seda manustatakse suukaudselt maohappekindla kattega graanulitena. *In vivo* toimub muundumine R-isomeeriks ebaolulisel määral. Esomeprasooli imendumine on kiire, kusjuures maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib ligikaudu 1...2 tundi pärast annustamist. 40 mg üksikannuse absoluutne biosaadavus on 64%, suurenedes 89%-ni korduval üks kord ööpäevas manustamisel. 20 mg esomeprasooli korral on vastavad väärtused 50% ja 68%. Toidu tarbimine aeglustab ja vähendab esomeprasooli imendumist, ehkki sellel puudub oluline mõju toimele, mida esomeprasool mao happesusele avaldab.

### Jaotumine

Näiv jaotusruumala tasakaaluolekus on tervetel uuritavatel ligikaudu 0,22 l/kg kehakaalu kohta. Esomeprasool seondub 97% ulatuses plasmavalkudega.

### Biotransformatsioon

Esomeprasool metaboliseeritakse täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) poolt. Suurem osa esomeprasooli metabolismist sõltub polümorfsest CYP2C19-st, mis vastutab esomeprasooli hüdroksü- ja desmetüülmetaboliitide moodustumise eest. Ülejäänud sõltub teisest spetsiifilisest isovormist, CYP3A4-st, mis vastutab esomeprasoolsulfooni, peamise plasmametaboliidi moodustumise eest.

### Eritumine

Alltoodud parameetrid peegeldavad peamiselt farmakokineetikat funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga isikutel, nn „kiiretel metaboliseerijatel“.

Plasma kogukliirens on ligikaudu 17 l/h pärast ühekordset annust ja ligikaudu 9 l/h pärast korduvat manustamist. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on pärast korduvat üks kord ööpäevas manustamist ligikaudu 1,3 tundi. Üks kord ööpäevas manustamisel eemaldatakse esomeprasool plasmast annuste vahel täielikult ning puudub kalduvus kuhjuda. Esomeprasooli peamistel metaboliitidel puudub toime maohappe sekretsioonile. Peaaegu 80% esomeprasooli suukaudsest annusest eritatakse metaboliitidena uriiniga, ülejäänud roojaga. Uriinis leidub toimeainet muutumatul kujul vähem kui 1%.

#### Lineaarsus/mittelineaarsus

Esomeprasooli farmakokineetikat on uuritud annustes kuni 40 mg kaks korda ööpäevas. Plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala suureneb esomeprasooli korduval manustamisel. See suurenemine on annusest sõltuv ning korduval manustamisel on tulemuseks rohkem kui annusega võrdeline AUC suurenemine. Selline aja ja annuse sõltuvus tuleneb esmase maksapassaaži metabolismi ja süsteemse kliirensi vähenemisest, mis ilmselt on tingitud CYP2C19 ensüümi inhibitsioonist esomeprasooli ja/või tema sulfoonmetaboliidi poolt.

#### Patsientide erirühmad

##### Aeglastel metaboliseerijatel

Ligikaudu 2,9±1,5%-l populatsioonist esineb funktsionaalse ensüümi CYP2C19 puudus, mistõttu neid kutsutakse „aeglasteks metaboliseerijateks“. Nendel isikutel katalüüsib esomeprasooli metabolismi tõenäoliselt peamiselt CYP3A4. Pärast 40 mg esomeprasooli korduvat üks kord ööpäevas manustamist oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ligikaudu 100% suurem kui funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga isikutel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmine plasmakontsentratsioon suurenes ligikaudu 60% võrra. Need tulemused ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

##### Sugu

Pärast 40 mg esomeprasooli ühekordset annust on plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune keskmine pindala naistel ligikaudu 30% suurem kui meestel. Korduva üks kord ööpäevas manustamise järgselt soolisi erinevusi ei täheldata. Need tulemused ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

##### Maksakahjustus

Esomeprasooli metabolism võib kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel olla kahjustatud. Maksafunktsiooni raske häire korral väheneb metabolismi kiirus, millest tingituna esomeprasooli plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala kahekordistub. Seetõttu ei tohi raske maksa funktsioonihäire korral ületada maksimaalset annust 20 mg. Esomeprasool ega tema peamised metaboliidid ei näita üks kord ööpäevas annustamisel kalduvust kuhjuda.

##### Neerukahjustus

Neerufunktsiooni vähenemisega patsientidel ei ole uuringuid teostatud. Kuna neerud vastutavad esomeprasooli metaboliitide eritamise, aga mitte lähteaine eliminatsiooni eest, ei eeldata, et neerufunktsiooni häirega patsientidel esomeprasooli metabolism muutuks.

##### 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 mittetähtsatud kõrvaltoimed, mis ilmsid loomkatsetes plasmakontsentratsioonide juures, mis olid sarnased kliinilistele plasmakontsentratsioonidele ja mis võivad omada kliinilist tähendust, olid järgmised:

Ratseemilise seguga läbi viidud kartsinogeensuse uuringutes rottidel on näidatud ECL-rakkude

hüperplaasiat ja kartsinoidide teket maos. Sellised toimed maole on rottidel püsiva väljendunud hüpergastrineemia tagajärg, mis on sekundaarne maohappe tootmise vähenemisele ja mida täheldatakse pärast rottide pikaajalist ravi maohappe sekretsiooni pärssijatega.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

#### Kapsli sisu (pelletid):

Suhkrusfäärid (sahharoos ja maisitärklis)

Povidoon K30

Naatriumlaaurüülsulfaat

Polüvinüülalkohol

Titaandioksiid (E171)

Makrogool 6000

Makrogool 3000

Talk (E553b)

Raske magneesiumkarbonaat

Polüsorbaat 80 (E433)

Metakrüülhappe-etiülakrülaadi kopolümeer (1:1) 30% dispersioon

#### Kapsli kest:

Želatiin

Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

2 aastat

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

*Blisterpakend koosneb OPA/Al/PE + DES film/Al fooliumist*

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel temperatuuri eritingimusi.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

*Blisterpakend koosneb OPA/Al/PVC/Al fooliumist*

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Blisterpakend külmvormitud OPA/Al/PE + DES film/Al fooliumist: 7 ja 14 gastroresistentset kõvakapslit karbis.

Blisterpakend OPA/Al/PVC/Al fooliumist: 7 ja 14 gastroresistentset kõvakapslit karbis.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

**7. MÜÜGILOA HOIDJA**

KRKA, d.d., Novo mesto  
Šmarješka cesta 6  
8501 Novo mesto  
Slovenia

**8. MÜÜGILOA NUMBER**

1042921

**9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 04.10.2021

**10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

jaanuar 2022