

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nexium 20 mg enterotabletti

Nexium 40 mg enterotabletti

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

20 mg: yksi enterotabletti sisältää 22,3 mg esomepratsolimagnesiumtrihydraattia, joka vastaa 20 mg esomepratsolia.

40 mg: yksi enterotabletti sisältää 44,5 mg esomepratsolimagnesiumtrihydraattia, joka vastaa 40 mg esomepratsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

20 mg: yksi enterotabletti sisältää 28 mg sakkaroosia.

40 mg: yksi enterotabletti sisältää 30 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

20 mg: Hennon vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella merkintä 20 mg ja toisella puolella <sup>A</sup><sub>EH</sub>.

40 mg: Vaaleanpunainen, pitkänomainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jossa toisella puolella merkintä 40 mg ja toisella puolella <sup>A</sup><sub>EI</sub>.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Nexium-tablettien käyttöaiheet ovat:

##### Aikuisille:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- eroosiivisen reflukxiesofagiitin hoito
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi
- gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito

*Helicobacter pylori*n häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa ja

- *Helicobacter pylori*n liittyvän pohjukaissuolihaavan parantaminen
- maha- ja pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on *Helicobacter pylori*n liittyvä ulkustauti

Tulehduskipulääkkeitä (NSAID) jatkuvasti tarvitsevien potilaiden

- tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoito
- tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy riskiryhmän

potilailla

Peptisten haavojen verenvuoden uusiutumisen ehkäisy infuusioidon jatkohoitona.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Nuorille 12:sta ikävuodesta lähtien:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- eroosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi
- gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito

*Helicobacter pylorin* aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito yhdessä antibioottien kanssa.

## 4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

*Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)*

- Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito  
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.  
Potilaille, joiden esofagiitti ei ole parantunut tai joiden oireet jatkuvat, suositellaan neljä viikkoa kestävä jatkohoitoa.
- Parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi  
20 mg kerran vuorokaudessa.
- Gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito  
Jos potilaalla ei ole esofagiittia, vuorokausiannos on 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan neljässä viikossa, jatkotutkimukset ovat tarpeen. Kun oireet ovat hävinneet, siirytään ylläpitohoitoon 20 mg:n vuorokausiannoksella. Aikuisille voidaan vaihtoehtoisesti käyttää 20 mg:n annosta tarpeen mukaan kerran päivässä. Tulehduskipulääkkeillä (NSAID) hoidetuilla potilailla, joilla on maha- ja pohjukaissuolihaavan kehittymisen riski, ei suositella lääkettä, joka pohjautuu tarvittaessa oireiden ilmaannuttua otettavaan lääkitykseen.

*Helicobacter pylorin* häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa ja

- *Helicobacter pylorin* liittyvän pohjukaissuolihaavan parantaminen ja
- maha- ja pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on *Helicobacter pylorin* liittyvä ulkustauti.  
20 mg Nexiumia, 1 g amoksisilliiniä ja 500 mg klaritromysiiniä, joita kaikkia otetaan kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan.

*Tulehduskipulääkkeitä (NSAID) jatkuvasti tarvitseville potilaille*

- Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoidossa tavallinen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Hoito kestää 4-8 viikkoa.
- Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy riskiryhmän potilailla: 20 mg kerran vuorokaudessa.

*Peptisten haavojen verenvuoden uusiutumisen ehkäisy infuusioidon jatkohoitona*

Infuusioidon jatkona peptisten haavojen verenvuodon uusiutumisen ehkäisyyn 40 mg kerran päivässä 4 viikon ajan.

*Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito*

Suosittelu aloitusannos on Nexium 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos tulisi sovittaa yksilöllisesti

ja hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin kliinisesti on tarpeellista. Saatavissa olevaan kliiniseen tietoon perustuen suurin osa potilaista on pystytty hoitamaan 80 – 160 mg:n vuorokausiannoksella. Yli 80 mg:n vuorokausiannos tulee jakaa ja annostella kahdesti vuorokaudessa.

### Erityisryhmät

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta, heitä hoidettaessa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

#### *Maksan vajaatoiminta*

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

#### *Iäkkäät*

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille henkilöille.

#### *Pediatriset potilaat*

### Nuoret 12:sta ikävuodesta lähtien

#### *Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)*

- Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito  
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.  
Potilaille, joiden esofagiitti ei ole parantunut tai joiden oireet jatkuvat, suositellaan neljä viikkoa kestävää jatkohoitoa.
- Parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi  
20 mg kerran vuorokaudessa.
- Gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito  
Jos potilaalla ei ole esofagiittia, vuorokausiannos on 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan neljässä viikossa, jatkotutkimukset ovat tarpeen.  
Kun oireet ovat hävinneet, siirrytään ylläpitohoitoon 20 mg:n vuorokausiannoksella. Aikuisille voidaan vaihtoehtoisesti käyttää 20 mg:n annosta tarpeen mukaan kerran päivässä.  
Tulehduskipulääkkeillä (NSAID) hoidetuilla potilailla, joilla on maha- ja pohjukaissuolihaavan kehittymisen riski, ei suositella lääkehoitoa, joka pohjautuu tarvittaessa oireiden ilmaantumusta otettavaan lääkitykseen.

#### *Helicobacter pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito*

Sopivan yhdistelmäterapian valinnassa on otettava huomioon viralliset kansalliset, alueelliset ja paikalliset opastukset bakteeriresistenssin, hoidon keston (useimmiten 7 päivää, mutta joskus jopa 14 päivää) ja mikrobilääkkeiden tarkoituksenmukaisen käytön suhteen.  
Hoidon tulee tapahtua erikoislääkärin valvonnassa.

Annostussuositus:

Paino	Annostus
30–40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Nexiumia 20 mg, amoksisilliiniä 750 mg ja klaritromysiiniä 7,5 mg/kg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.
> 40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Nexiumia 20 mg, amoksisilliiniä 1 g ja klaritromysiiniä 500 mg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.

#### Alle 12-vuotiaat lapset

Annostus 1–11-vuotiaille potilaille löytyy Nexiumin (enterorakeet oraalisuspensiota varten) valmisteyhteenvedosta.

## Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina nesteen kera. Tabletteja ei saa pureskella eikä murskata. Potilaat, joilla on nielemisvaikeuksia, voivat sekoittaa tabletit ½ lasilliseen hiilihapotonta vettä. Tabletteja ei saa sekoittaa muihin nesteisiin, koska enteropäälyste saattaa liueta. Sekoita kunnes tabletti on hajonnut ja juo liuos (liuos ei ole kirkas) heti tai viimeistään 30 minuutin kuluessa. Huuhtelee lasi ½ lasillisella vettä ja juo huuhteluvesi. Liuoksessa olevia rakeita ei saa pureskella tai murskata.

Jos potilas ei pysty nielemään, voidaan tabletit sekoittaa hiilihapottomaan veteen ja liuos antaa nenä-mahaletkun kautta. On tärkeää tutkia valitun ruiskun ja letkun sopivuus huolella. Tarkemmat sekoitus- ja anto-ohjeet on esitetty kohdassa 6.6.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Tiedossa oleva yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsimidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Esomepratsolia ei tule käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

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

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (esim. merkittävää selittämätöntä painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksennuksia tai veriulosteita) ja epäilty tai todettu mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, koska Nexium-hoito voi lievittää oireita ja viivästyttää diagnoosia.

#### Pitkäaikaishoito

Pitkäaikaishoitoa saavia potilaita (etenkin niitä, joiden hoito kestää yli vuoden) on seurattava säännöllisesti.

#### Käyttö tarpeen mukaan

Potilaita, jotka käyttävät Nexiumia tarpeen mukaan, kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin mikäli heidän oireidensa luonne muuttuu.

#### *Helicobacter pylori* häättö

Käytettäessä esomepratsolia *Helicobacter pylori* häättöön, muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vasta-aiheet tulee ottaa huomioon. Klaritromysiini on tehokas CYP3A4:n estäjä ja siten vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa tulee huomioida potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät CYP 3A4:n välityksellä metaboloituvia valmisteita (esim. sisapridi).

#### Maha-suolikanavan tulehdukset

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen (ks. kohta 5.1).

#### B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytyminen

Kuten kaikki haponeritystä salpaavat lääkkeet, esomepratsoli voi aiheuttaa hypo- tai aklorhydryriaa heikentäen siten B<sub>12</sub>-vitamiinin (syanokobalamiinin) imeytymistä. Tämä on otettava huomioon pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla, joiden B<sub>12</sub>-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytyminen on vaarassa heikentyä.

#### Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten esomepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja

olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

#### Murtumien riski

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10-40%. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

#### Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava valmisteen Nexium käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

#### Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Esomepratsolin antoa yhdessä atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiri/protonipumpun estäjä -yhdistelmää pidetään välttämättömänä, suositellaan kliinisen tilan seurantaa ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:an yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. Esomepratsoli 20 mg -annosta ei saa ylittää.

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

Esomepratsolin pitoisuus plasmassa vaihtelee käytettäessä esomepratsolia hoitona tarpeen mukaan, jolloin muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vasta-aiheet on otettava huomioon. Ks. kohta 4.5.

#### Sakkarooosi

Valmiste sisältää sakkarooosia. Potilaat, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukooosi-galaktosii imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasii -entsyymien vajaatoiminta, ei pitäisi käyttää valmistetta.

#### Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi esomepratsolihoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

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

#### Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

##### Proteaasin estäjät

Omepratsolilla on raportoitu olevan yhteisvaikutuksia eräiden proteaasin estäjien kanssa. Näiden raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä tärkeyttä ja mekanismeista ei aina ole tiedossa. Mahan happamuuden lisääntyminen omepratsoli-hoidon aikana saattaa muuttaa proteaasin estäjien

imeytymistä. Toinen mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi on CYP2C19:n estäminen.

Atatsanaviirilla ja nelfinaviirillä on raportoitu vähentyneitä pitoisuuksia plasmassa, kun niitä on annettu samanaikaisesti omepratsolin kanssa ja siksi samanaikaista annostelua ei suositella. Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieni huomattavasti (AUC-,  $C_{max}$  - ja  $C_{min}$ -arvot pienivät noin 75 %). Atatsanaviiri-annoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman omepratsoli 20 mg kerran päivässä annosta. Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin keskimääräisiä AUC-,  $C_{max}$  - ja  $C_{min}$ -arvoja 36–39 % ja farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8:n keskimääräisiä AUC-,  $C_{max}$  - ja  $C_{min}$ -arvoja 75–92 %. Omepratsolin ja esomepratsolin samanlaisista farmakodynaamisista vaikutuksista ja farmakokineettisistä ominaisuuksista johtuen esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4) ja esomepratsolin ja nelfinaviirin samanaikainen annostelu on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

Kohonneita sakinaviirin (samanaikaisesti ritonaviirin kanssa annettaessa) plasmapitoisuuksia (80–100 %) on raportoitu annettaessa omepratsolia (40 mg päivittäin) samanaikaisesti. Omepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta darunaviiri- (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna) ja amprenaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). Esomepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta amprenaviirialtistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria). Omepratsoli 40 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta lopinaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna).

#### Metotreksaatti

Annettaessa yhdessä protonipumppusalpaajien kanssa on metotreksaatin pitoisuuden raportoitu suurenevan joillakin potilailla. Annettaessa metotreksaattia korkeana annoksena on esomepratsolihoidon keskeyttämistä tarvittaessa harkittava.

#### Takrolimuusi

On raportoitu, että esomepratsolin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusin pitoisuutta seerumissa. Takrolimuusin pitoisuutta ja munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa) on seurattava tehostetusti ja takrolimuusin annostusta on muutettava tarvittaessa.

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

Esomepratsolin ja muiden protonipumpun estäjien käyttö vähentää mahahapon eritystä, mikä saattaa vähentää tai lisätä lääkevalmisteiden imeytymistä, jos niiden imeytyminen riippuu mahanlaukun pH:sta. Kuten muita mahalaukun happamuutta vähentäviä lääkevalmisteita käytettäessä, ketokonatsolin, itrakonatsolin ja erlotinibin imeytyminen voi vähentyä ja digoksiinin imeytyminen voi lisääntyä esomepratsolihoidon aikana. Terveiden koehenkilöiden samanaikainen hoito omepratsolilla (20 mg päivässä) ja digoksiinilla lisäsi digoksiinin biologista hyötyosuutta 10 %:lla (30 %:iin asti kahdella kymmenestä koehenkilöstä). Digoksiinitoksisuutta on harvoin raportoitu. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa esomepratsolia korkeina annoksina iäkkäille potilaille. Digoksiinin terapeuttisen lääkepitoisuuden seuranta on tuolloin lisättävä.

#### CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet

Esomepratsoli estää CYP2C19:ää, joka on tärkein esomepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen kun esomepratsolia annetaan samanaikaisesti CYP2C19:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden, esim. diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin, fenytoinin jne. kanssa, näiden lääkkeiden pitoisuus plasmassa voi suurentua ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Erityisesti tämä tulee huomioida käytettäessä esomepratsolia tarpeen mukaan.

#### Diatsepaami

Kun diatsepaamin kanssa annettiin samanaikaisesti 30 mg esomepratsolia, diatsepaamin CYP2C19-substraatin puhdistuma väheni 45 %.

### Fenytoiini

Kun epilepsiapotilaille annettiin samanaikaisesti fenytoiinin kanssa 40 mg esomepratsolia, fenytoiinin minimipitoisuus plasmassa suureni 13 %. Fenytoiinin pitoisuutta plasmassa on syytä seurata esomepratsolihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

### Vorikonatsoli

Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi vorikonatsolin (CYP2C19 substraatti)  $C_{\max}$ -arvoa 15 % ja  $AUC_{\tau}$ -arvoa 41 %.

### Silostatsoli

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymin inhibiittoreita. Vaihdevuoroisessa tutkimuksessa terveille henkilöille annettu 40 mg omepratsoliannos suurensi silostatsolin  $C_{\max}$ -arvoa 18 % ja  $AUC$ -arvoa 26 %. Silostatsolin yhden aktiivisen metaboliitin  $C_{\max}$  suureni 29 % ja  $AUC$  69 %.

### Sisapridi

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

### Varfariini

Kun kliinisessä tutkimuksessa annettiin 40 mg esomepratsolia varfariinihoitoa saaville potilaille, pysyivät hyytymisajat sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tällaisen yhdistelmä-lääkityksen yhteydessä raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkittäviä INR-lukemien kohoamisia. Veren hyytyvyyden seuranta suositellaan siksi varfariinin tai muiden kumariinijohdosten ja esomepratsolin yhdistelmähoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä

### Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten tulokset ovat osoittaneet farmakokineettisiä/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia klopidogreelin (300 mg:n latausannos / 75 mg:n päivittäinen ylläpitoannos) ja esomepratsolin (40 mg/vrk suun kautta) välillä. Ne johtivat klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähenemiseen keskimäärin 40 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihituleiden aggregaation maksimaalisen estymisen vähenemiseen keskimäärin 14 %.

Annettaessa klopidogreelia terveille vapaaehtoisille yhdessä esomepratsolin (20 mg) ja asetyyliylisilylhapon (81 mg) yhdistelmävalmisteen kanssa todettiin klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähentyvän lähes 40 % verrattuna pelkän klopidogreelin antoon. ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation maksimaalinen estyminen oli kuitenkin samansuuruisista molemmista ryhmistä.

Sekä havainnoivista että kliinisistä tutkimuksista on raportoitu ristiriitaisia tietoja esomepratsolin farmakokineettisten/farmakodynaamisten yhteisvaikutusten kliinisestä merkityksestä merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien suhteen. Varmuuden vuoksi on esomepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä vältettävä.

### Tutkitut lääkevalmisteet, joilla ei ole kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia

#### Amoksisilliini ja kinidiini

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

#### Naprokseeni tai rofekoksibi

Esomepratsolin ja joko naprokseenin tai rofekoksibin samanaikaista käyttöä arvioivissa tutkimuksissa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lyhytaikaisten tutkimusten aikana.

## Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset esomepratsolin farmakokinetiikkaan

### CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää estävät lääkevalmisteet

Esomepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n avulla. Annettaessa samanaikaisesti esomepratsolia ja CYP3A4:ää estävää klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsoliannoksen muuttaminen ei ole tarpeen. Esomepratsolin ja CYP2C19- ja CYP3A4-estäjän samanaikainen anto saattaa johtaa esomepratsolialtistuksen kaksinkertaistumiseen. CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC<sub>r</sub>-arvoa 280%. Esomepratsoliannostuksen säätöä ei yleensä tarvita. Esomepratsoliannoksen säätäminen on kuitenkin tarpeen potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta ja jos kyseessä on pitkäaikainen esomepratsolin ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö.

### CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Lääkeaineet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19- tai CYP3A4-entsyymiä tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat vähentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa lisäämällä esomepratsolin metabolisoitumista.

### Pediatriiset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

Nexiumin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta.

Omepratsolin raseemisella seoksella epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistumisesta eivät viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin. Eläintutkimuksissa esomepratsolilla ei ole havaittu alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Raseemisella seoksella tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole viitteitä raskauteen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvista suorista eikä epäsuorista haitallisia vaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) esomepratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisuuteen liittyviä haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

### Imetys

Ei tiedetä, erittykö esomepratsoli äidinmaitoon ihmisellä. Ei ole riittävästi tietoa esomepratsolin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin. Esomepratsolia ei saa käyttää imetyksen aikana.

### Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa omepratsolin raseemisella seoksella suun kautta annettuna ei ole ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen.

## **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Esomepratsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutuksia, kuten huimausta (melko harvinainen) ja näköhäiriöitä (harvinaisia), on ilmennyt (ks. kohta 4.8). Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, potilaiden ei pidä ajaa autolla eikä käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

## **4.8 Haittavaikutukset**

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Päänsärky, vatsakipu, ripuli ja pahoinvointi ovat kliinisissä tutkimuksissa (ja myös markkinoille tulon



jälkeisessä käytössä) yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia. Lisäksi turvallisuusprofiili on samanlainen eri lääkemuodoilla, käyttöaiheilla, ikäryhmillä ja potilasryhmillä. Mitään annoksista riippuvia haittavaikutuksia ei ole todettu.

#### Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittatapahtumia on todettu tai epäilty esiintyneen esomepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksesta. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen  $\geq 1/10$ ; yleinen  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; melko harvinainen  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ; harvinainen  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; hyvin harvinainen  $< 1/10\ 000$ ; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Harvinainen	valkosolujen niukkuus, verihiutaleniukkuus
	Hyvin harvinainen	jyväsolumukato, veren kaikkien solumuotojen niukkuus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	perifeerinen edeema
	Harvinainen	hyponatremia
	Tuntematon	hypomagnesemia (ks. kohta 4.4); vaikea hypomagnesemia voi korreloitua hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	unettomuus
	Harvinainen	kiihtymys, sekavuus, depressio
	Hyvin harvinainen	agressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	heitehuimaus, tuntoharhat, uneliaisuus
	Harvinainen	makuhäiriöt
Silmät	Harvinainen	näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välkarsina	Harvinainen	keuhkoputkien seinämän sileiden lihassyiden kouristus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	Melko harvinainen	suun kuivuminen
	Harvinainen	suutulehdus, ruoansulatuskanavan kandidaifektio
	Tuntematon	mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	kohonneet maksa-arvot
	Harvinainen	maksatulehdus, johon saattaa liittyä keltaisuutta
	Hyvin harvinainen	maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudokset	Melko harvinainen	dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	hiustenlähtö, valoherkkyys
	Hyvin harvinainen	erythema multiforme, Stevens-Johnsonin-oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
	Tuntematon	subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).

Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)
	Harvinainen	nivelsärky, lihassärky
	Hyvin harvinainen	lihasten heikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	interstitiaalinen nefriitti; munuaisten vajaatoimintaa on joissakin potilaissa ilmennyt samanaikaisesti
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat häirit	Harvinainen	huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu,

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Tahallisesta esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin rajoitetusti tietoa. 280 mg:n annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikkoutta. Kerta-annoksina 80 mg esomepratsolia ei ole aiheuttanut haitallisia seuraamuksia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin suuressa määrin, eikä se näin ollen poistu helposti dialysissä. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, hoidon tulee olla oireenmukaista, ja supportiivinen hoito on aiheellista.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Happovaivojen hoitoon tarkoitetut lääkkeet, protonipumpun estäjät  
ATC-koodi: A02B C05

Omepratsolin S-isomeeri esomepratsoli vähentää mahahapon eritystä tarkasti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietaalisolun happopumpun spesifinen estäjä. Omepratsolin R- ja S-isomeereillä on samanlaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

#### Vaikutusmekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää  $H^+$ ,  $K^+$ -ATPaasi-entsyymia eli happopumppua. Se estää sekä basaalista että stimuloitua haponeritystä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Annettaessa suun kautta 20 mg tai 40 mg esomepratsolia vaikutus alkaa tunnin kuluessa. Käytettäessä toistuvia 20 mg:n esomepratsoliannoksia kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan pentagastriniin aiheutettu maksimaalisen haponerityksen keskiarvo pienenee 90 % 6–7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta viidentenä hoitopäivänä mitattuna.

Kun esomepratsolia annettiin 20 mg suun kautta viiden päivän ajan potilaille, joilla on oireinen gastroesofageaalinen refluksisairaus, mahan pH-arvo oli yli 4 keskimäärin 13 tuntia vuorokaudesta, ja annoksella 40 mg keskimäärin 17 tuntia vuorokaudesta. Kun potilaille annettiin 20 mg esomepratsolia, mahan pH-arvo oli yli 4 vähintään 8 tunnin ajan 76 %:lla, vähintään 12 tunnin ajan 54 %:lla ja vähintään 16 tunnin ajan 24 %:lla potilaista. Vastaavat luvut 40 mg:n esomepratsoliannoksen osalta

olivat 97 %, 92 % ja 56 %.

Haponerityksen eston ja altistuksen välinen suhde on osoitettu käyttäen AUC:ta plasman pitoisuuden sijaisparametrina.

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

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

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

Randomoidussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli endoskooppisesti todettu peptisen haavan aiheuttama verenvuoto (Forrest Ia 9 %, Ib 43 %, Iia 38 % tai Iib 10 %), randomoitiin siten, että Nexium-infuusioliuosta sai 375 ja plaseboa 389 potilasta. Endoskooppisesti todennetun hemostaasin jälkeen potilaat saivat joko 80 mg esomepratsolia laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin jatkuvana 8 mg/h laskimoinfuusiona, tai plaseboa 72 tunnin ajan. 72 tunnin jälkeen kaikki potilaat saivat 40 mg Nexiumia oraalisesti 27 päivän ajan haponerityksen estämiseksi avoimena tutkimuksena. Verenvuodon uusiutumista esiintyi 3 vuorokauden aikana 5,9 %:lla Nexiumia saaneilla potilailla ja vastaavasti 10,3 %:lla plaseboa saaneilla potilailla. 30 vuorokauden kuluttua verenvuodon uusiutumista esiintyi 7,7 %:lla Nexiumia saaneilla ja vastaavasti 13,6 %:lla plaseboa saaneilla potilailla.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Pitkäaikaishoito esomepratsolilla on sekä lapsilla että aikuisilla havaittu nostavan ECL-solujen määrää. Muutos johtuu mahdollisesti seerumin suurentuneesta gastrinipitoisuudesta. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Käytettäessä haponerityksen estäjiä pitkään mahan rauhaszystojen on ilmoitettu lisääntyvän jossakin määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisena seurauksena, ja ne ovat hyvänlaatuisia ja ilmeisesti korjautuvia.

Protonipumpun estäjistä tai muista syistä johtuva mahahapon vähentyminen lisää maha-suolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehdukseen, kuten salmonellaan ja kampakobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen ja mahdollisesti myös *Clostridium difficile*-tulehdukseen sairaalapotilailla.

#### Kliininen teho

Nexiumin osoitettiin kahdessa tutkimuksessa hoitavan NSAID-lääkitystä saavien potilaiden (mukaan lukien COX 2 -selektiiviset NSAIDt) mahahaavan ranitidiinia paremmin.

Kahdessa lumelääke vertailututkimuksessa Nexiumin teho oli parempi ehkäisemään maha- ja pohjukaisuuhaavaa NSAID-lääkitystä saavilla potilailla (yli 60-vuotiaita ja/tai aiempi ulkus) mukaan lukien COX 2 -selektiiviset NSAIDt.

### Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa pediatriset GERD-potilaat (iältään alle yhdestä 17 ikävuoteen) saivat pitkäaikaishoitoa protonipumppusalpaajalla, 61 %:lle lapsista kehittyi lievä ECL-soluhyperplasia, jonka kliininen merkitys on tuntematon, ja ilman atrooppisen gastritiin tai karsinoidikasvaimien kehittymistä.

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

Esomepratsoli ei kestä happoa, ja siksi se annetaan suun kautta enteropäällysteisinä rakeina. Muuntuminen R-isomeeriksi *in vivo* on hyvin vähäistä. Esomepratsoli imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Absoluuttinen hyötyosuus on 64 % 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja nousee 89 %:iin kerran päivässä otettujen toistuvien annosten jälkeen. Vastaavat luvut 20 mg:n esomepratsoliannoksien osalta ovat 50 % ja 68 %.

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

### Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa terveillä koehenkilöillä noin 0,22 l/kg. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin 97-prosenttisesti.

### Biotransformaatio

Esomepratsoli metaboloituu täysin sytokromi P450 -järjestelmän (CYP) kautta. Sen metabolia riippuu pääosin polymorfisessa muodossa olevasta CYP2C19:stä, joka vastaa esomepratsolin hydroksi- ja desmetyylimetaboliittien muodostumisesta. Loppuosan metabolia riippuu toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:stä, joka vastaa plasman päämetaboliitin esomepratsolisulfonin muodostumisesta.

### Eliminaatio

Seuraavat parametrit heijastavat farmakokinetiikkaa lähinnä niillä henkilöillä, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi eli ns. nopeilla metaboloijilla.

Kokonaisplasmapuhdistuma on kerta-annoksen jälkeen noin 17 l/h ja toistuvien annosten jälkeen noin 9 l/h. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on toistuvien vuorokausikerta-annosten jälkeen noin 1,3 tuntia. Esomepratsoli poistuu kokonaan plasmasta annosten välillä, eikä viitteitä kumuloitumisesta ole havaittavissa, kun sitä otetaan kerran vuorokaudessa.

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu 40 mg kahdesti vuorokaudessa -annokseen saakka. Plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala suurenee toistuvien esomepratsoliannosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaa, ja toistuvia annoksia käytettäessä annoksen suurentuessa AUC kasvaa suhteessa enemmän. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähenemisestä, joka puolestaan todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen sulfonimetaboliitti estävät CYP2C19-entsyymiä.

### Erityispotilasryhmät

#### Hitaat metaboloijat

Noin  $2,9 \pm 1,5$  %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 40 mg esomepratsolia, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala oli heillä keskimäärin 100 % suurempi

kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni noin 60 %. Esomepratsolin annostelua ei kuitenkaan tarvitse muuttaa.

### Sukupuoli

Kun esomepratsolia annettiin kerta-annoksena 40 mg plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala on keskimäärin 30 % korkeampi naisilla kuin miehillä. Toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa sukupuolten välillä ei ollut eroja eikä esomepratsolin annostelua tarvitse muuttaa.

### Maksan vajaatoiminta

Esomepratsolin metabolia voi lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla heikentyä. Metabolia hidastuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, ja tällöin esomepratsolin plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala kaksinkertaistuu. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei 20 mg:n enimmäisannosta saa ylittää. Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumista ipumusta, kun sitä käytetään kerran vuorokaudessa.

### Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Koska munuaiset huolehtivat esomepratsolin metaboliittien mutta eivät kantälääkkeen eliminaatiosta, esomepratsolin metabolian ei odoteta muuttuvan potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

### Iäkkäät

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

### Pediatriset potilaat

#### *Nuoret 12–18-vuotiaat:*

Kokonaisaltistuminen (AUC) ja plasman huippupitoisuuden ajankohta ( $t_{max}$ ) 12–18-vuotiailla vastasivat aikuisten arvoja kun esomepratsolia annettiin toistuvasti 20 mg ja 40 mg annoksina.

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenistä potentiaalia sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten eiklinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä: Rotilla raseemista seosta käyttäen tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisen aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta, ja niitä havaitaan rotilla, joille on annettu haponerityksen estäjiä pitkään.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Glyserolimonostearaatti 40–55

Hydroksipropyyliselluloosa

Hypromelloosi

rautaoksidi (20 mg tabletit: punaruskea ja keltainen, 40 mg tabletit: punaruskea) (E172)

magnesiumstearaatti

metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio

mikrokiteinen selluloosa

synteettinen parafiini

makrogolit

polysorbaatti 80

krospovidoni  
natriumstearyylifumaraatti  
sokeripallot (sakkaroosi ja maissitärkkelys)  
talkki  
titaanidioksidi (E171)  
trietyylisitraatti

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

## 6.3 Kestoaika

3 vuotta.

Ilmastovyöhykkeet III-IV: 2 vuotta 40 mg:n tableteilla ja 18 kuukautta 20 mg:n tableteilla.

## 6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

Pidä purkki tiiviisti suljettuna kosteudelta suojattuna. Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkauksessa kosteudelta suojattuna.

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

- Polyetyleenipurkki, jossa on turvasulkimella ja kuiva-ainekapselilla varustettu polypropyleenikierrekorkki.
- Alumiiniläpipainopakkaus.

Purkit, joissa 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (5 x 28) tablettia.

Lompakkopakkaukseen tai koteloon pakatut läpipainopakkaukset, joissa 3, 7, 7 x 1, 14, 15, 25 x 1, 28, 30, 50 x 1, 56, 60, 90, 98, 100 x 1, 140 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

### Anto nenä-mahaletkun kautta

1. Laita tabletti sopivankokoiseen ruiskuun ja täytä ruisku noin 25 ml:lla vettä ja noin 5 ml:lla ilmaa. Joitakin nenä-mahaletkuja käytettäessä on tabletti liuotettava 50 ml:aan vettä, jotta rakeet eivät tukkisi letkua.
2. Ravitele ruiskua noin kahden minuutin ajan tabletin liuottamiseksi.
3. Käännä ruiskun kärki ylöspäin ja tarkista, ettei kärki ole tukkeutunut.
4. Kytke ruisku nenä-mahaletkuun ruisku edelleen yllä kuvatussa asennossa.
5. Ravitele ruiskua ja käännä sen kärki alaspäin. Ruiskuta 5–10 ml liuosta letkuun. Käännä ruisku toisinpäin ja ravista jälleen (ruiskua on pidettävä kärki ylöspäin, jotta kärki ei pääsisi tukkeutumaan).
6. Käännä ruiskun kärki alaspäin ja injisoi toiset 5–10 ml nenä-mahaletkuun. Toista vaiheet 5 ja 6 kunnes ruisku on tyhjä.
7. Jos ruiskuun jää sakkaa, täytä ruisku 25 ml:lla vettä ja 5 ml:lla ilmaa ja toista vaihetta 5. Joitakin nenä-mahaletkuja varten vettä tarvitaan 50 ml.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

AstraZeneca Oy  
Itsehallintokuja 4  
02600 Espoo

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Nexium 20 mg enterotabletti: 15634  
Nexium 40 mg enterotabletti: 15635

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

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 31.7.2000  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.12.2010

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.3.2017

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen) kotisivuilta: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).