

VALMISTEYHTEEN VETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Acidal 20 mg enterokapseli, kova

Acidal 40 mg enterokapseli, kova

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterokapseli sisältää: 20 mg esomepratsolia (magnesiumdihydraattina).

Yksi enterokapseli sisältää: 40 mg esomepratsolia (magnesiumdihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

Acidal 20 mg enterokapseli

Kapselissa on valkoinen, läpinäkymätön runko ja vaaleankeltainen, läpinäkymätön hattu. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia enteropellettejä. Kapselikoko 3.

Acidal 40 mg enterokapseli

Kapselissa on valkoinen, läpinäkymätön runko ja vaaleanoranssi, läpinäkymätön hattu. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia enteropellettejä. Kapselikoko 1.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Acidal-kapselit on tarkoitettu aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille.

Aikuiset

Ruokatorven refluksitauti (GERD)

- erosiivisen refluksista johtuvan ruokatorvitulehduksen hoito
- ruokatorvitulehduksesta parantuneiden potilaiden pitkäaikaishoito uusiutumisen ehkäisemiseksi
- ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito

***Helicobacter pylori* -bakteerin häätöhoito yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa ja**

- *Helicobacter pylori* -infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan hoito ja
- peptisten haavojen uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on todettu *Helicobacter pylori* -infektioon liittyviä haavaumia.

Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa tarvitsevat potilaat

- Tulehduskipulääkehoitoon liittyvien mahahaavojen hoito.
- Riskipotilaiden tulehduskipulääkehoitoon liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy.

Pitkäaikaishoito peptisten haavojen vuodon uusiutumisen ehkäisemiseksi laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Vähintään 12-vuotiaat nuoret

Ruokatorven refluksitauti (GERD)

- erosiivisen refluksista johtuvan ruokatorvitulehduksen hoito
- ruokatorvitulehduksesta parantuneiden potilaiden pitkäaikaishoito uusiutumisen ehkäisemiseksi
- ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito

***Helicobacter pylori* -infektion aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito yhdessä antibioottilääkityksen kanssa**

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Ruokatorven refluksitauti (GERD)

- erosiivisen refluksista johtuvan ruokatorvitulehduksen hoito
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.
4 viikon jatkohoitoa suositellaan, jos potilaan ruokatorven refluksitulehdus ei ole parantunut tai oireet jatkuvat.
- ruokatorvitulehduksesta parantuneiden potilaiden pitkäaikaishoito uusiutumisen ehkäisemiseksi
20 mg kerran vuorokaudessa.
- ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito
20 mg kerran vuorokaudessa, ellei potilaalla ole esofagiittia. Ellei oireita saada hallintaan 4 viikossa, potilaalle on tehtävä jatkotutkimuksia. Kun oireet ovat hävinneet, ne voidaan pitää hallinnassa ylläpitohoidolla (20 mg kerran vuorokaudessa). Aikuisille voidaan käyttää myös annostusta 20 mg kerran vuorokaudessa otettuna tarpeen mukaan. Tulehduskipulääkehoitoa saaville potilaille, joilla on riski sairastua maha- ja pohjukaissuolihaavaan, ei suositella tarpeen mukaan otettavaa lääkettä.

***Helicobacter pylori* -bakteerin häätöhoito yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa ja**

- *Helicobacter pylori* -infektion aiheuttamien pohjukaissuolihaavojen hoito ja
- peptisten haavojen uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on todettu *Helicobacter pylori* -infektioon liittyviä haavaumia.

20 mg esomepratsolia, 1 g amoksisilliiniä ja 500 mg klaritromysiiniä, jotka kaikki otetaan kahdesti vuorokaudessa 7 vuorokauden ajan.

Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa tarvitsevat potilaat

Tulehduskipulääkehoitoon liittyvien mahahaavojen hoito:

Tavallinen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Hoito kestää 4-8 viikkoa.

Riskipotilaiden tulehduskipulääkehoitoon liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy:

20 mg kerran vuorokaudessa.

Pitkäaikaishoito peptisten haavojen vuodon uusiutumisen ehkäisemiseksi laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen

40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan peptisten haavojen vuodon uusiutumisen ehkäisemiseksi laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Suosittelun aloitusannos on 40 mg esomepratsolia kaksi kertaa vuorokaudessa. Sen jälkeen annosta on sovittava yksilöllisesti ja hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinisesti on tarpeen. Saatavilla olevan kliinisen tiedon perusteella suurimmalla osalla potilaista oireet pysyvät hallinnassa 80–160 mg:n

vuorokausiannoksella. Yli 80 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä annokset on jaettava ja otettava kahdesti vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Koska vaikea-asteista munuaisten vajaatoimintaa sairastavien hoidosta on vain vähän kokemusta, heidän hoidossaan on noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille. Vaikea-asteisessa maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa ei pidä ylittää 20 mg:n esomepratsolin enimmäisannosta (ks. kohta 5.2).

Ääkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa ääkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

Vähintään 12-vuotiaat nuoret

Ruokatorven refluksitauti (GERD)

- erosiivisen refluksista johtuvan ruokatorvitulehduksen hoito
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.
4 viikon jatkohoitoa suositellaan, jos potilaan ruokatorv itulehdus ei ole parantunut tai oireet jatkuvat.
- ruokatorvitulehduksesta parantuneiden potilaiden pitkäaikaishoito uusiutumisen ehkäisemiseksi
20 mg kerran vuorokaudessa.
- ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito
20 mg kerran vuorokaudessa, ellei potilaalla ole ruokatorvitulehdusta. Ellei oireita saada hallintaan 4 viikossa, potilaalle on tehtävä jatkotutkimuksia. Kun oireet ovat hävinneet, ne voidaan pitää hallinnassa ylläpitohoidolla (20 mg kerran vuorokaudessa).

***Helicobacter pylori* -infektion aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito**

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa tulisi ottaa huomioon kansalliset, alueelliset ja paikalliset bakteerien lääkeresistenssiä, hoidon kestoa (yleensä 7 mutta joskus jopa 14 vuorokautta) ja antibioottien asianmukaista käyttöä koskevat ohjeet. Hoidon tulee tapahtua asiantuntijan valvomana.

Suosittelava annostus:

Paino	Annostus
30–40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: 20 mg esomepratsolia, 750 mg amoksisilliinia ja 7,5 mg klaritromysiiniä painokiloa kohti kaikki samaan aikaan kahdesti vuorokaudessa viikon ajan.
> 40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: 20 mg esomepratsolia, 1 g amoksisilliinia ja 500 mg klaritromysiiniä kaikki samaan aikaan kahdesti vuorokaudessa viikon ajan.

Alle 12-vuotiaat lapset

Esomepratsolia ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoitoon, sillä tarvittavaa tutkimustietoa ei ole saatavilla.

Kapselit on nieltävä kokonaisina nesteiden kanssa. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, kapselit voidaan avata ja sisältö voidaan sekoittaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää, koska enterokalvo saattaa liueta niihin. Vesimäärä, johon pelletit on sekoitettu, on juotava heti tai viimeistään 30 minuutin kuluessa. Lopuksi lasi huuhdellaan puolella lasillisella vettä, joka myös juodaan. Pellettejä ei saa pureskella eikä murskata.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle esomepratsolille, substituoiduille bentsimidatsoleille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Esomepratsolia ei saa käyttää yhdessä nefliviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla esiintyy mitä tahansa hälyttäviä oireita (esim. merkittävää suunnittelematonta painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksentelua tai -ulosteita) tai jos potilaalla epäillään olevan tai todetaan mahahaava, on pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus suljettava pois ennen hoidon aloittamista, sillä esomepratsoli voi lievittää näitä oireita ja viivyttää oikean diagnoosin tekoa.

Pitkäaikaishoito

Pitkäaikaishoitoa saavien potilaiden (erityisesti sellaisten, joiden hoito kestää yli vuoden) tilannetta on seurattava säännöllisesti.

Hoito tarvittaessa

Hoitoa tarpeen mukaan käyttäviä potilaita on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos oireiden luonne muuttuu.

Helicobacter pylori -bakteerin häätöhoito

Kun esomepratsolia käytetään *Helicobacter pylori* -bakteerin häätöhoitoon, on kolmoishoidon kaikkien lääkeaineiden mahdolliset yhteisvaikutukset otettava huomioon. Klaritromysiini on tehokas CYP3A4:n estäjä ja siten klaritromysiinin vasta-aiheet ja mahdolliset yhteisvaikutukset on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät muita CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä, esimerkiksi sisapridia.

Maha-suolikanavan infektiot

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jonkin verran lisätä ruoansulatuskanavan infektioiden, kuten salmonellan tai kampakobakteerin aiheuttamien tulehdusten riskiä (ks. kohta 5.1).

B12-vitamiinin imeytyminen

Kuten kaikki mahahapon erityistä vähentävät lääkkeet, myös esomepratsoli vähentää mahan happamuutta, mikä voi estää B12-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä hypo- tai aklorhydrian takia. Tämä tulee ottaa huomioon hoidettaessa pitkäaikaisesti potilaita, joilla on B12-vitamiinin vajuus tai imeytymisen riskitekijöitä.

Hypomagneemia

Vaikea-asteista hypomagneemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten esomepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagneesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaniaa, kouristelua, heitehuimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagneemia korjaantuu magnesiumilisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

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

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

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

Murtumariski

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

Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

Esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviirin ja protonipumpun estäjän yhteiskäyttö katsotaan välttämättömäksi, suositellaan huolellista kliinistä seurantaa ja atatsanaviiriannoksen suurentamista 400 mg:aan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa. Esomepratsolin 20 mg:n annosta ei saa ylittää.

Esomepratsoli on CYP2C19:n estäjä. Esomepratsolihoitoa aloitettaessa tai lopetettaessa tulisi ottaa huomioon CYP2C19:n välityksellä metaboloituvien lääkkeiden mahdolliset yhteisvaikutukset. Klopidoogreelin ja omepratsolin välillä on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5). Tämän yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei ole varmistettu. Varmuuden vuoksi esomepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä tulee välttää.

Esomepratsolin pitoisuus plasmassa vaihtelee käytettäessä esomepratsolia hoitona tarpeen mukaan, jolloin lääkeainevuorovaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa on otettava huomioon (ks. kohta 4.5).

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Acidal -hoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriniinipitoisuudet 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 lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Proteasiin estäjät

Omepratsolista on raportoitu yhteisvaikutuksia joidenkin proteasiin estäjien kanssa. Raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä tai yhteisvaikutuksia aiheuttavien mekanismeja ei aina tunneta. Omepratsolihoitoon aikainen mahalaukun pH-arvon nousu saattaa muuttaa proteasiin estäjien imeytymistä. Yhteisvaikutusmekanismi voi myös liittyä CYP2C19-entsyymiin estoon.

Atatsanaviirin ja nelfinaviirin pitoisuudet seerumissa pienenevät jos niitä käytetään omepratsolin kanssa, joten yhteiskäyttöä ei suositella. Omepratsolin (40 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviirin

(300 mg yhdessä 100 mg ritonaviirin kanssa) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille koehenkilöille pienensi atatsanaviirialtistusta huomattavasti (AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvot pienenevät noin 75 %). Atatsanaviiriannoksen suurentaminen 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirialtistukseen. Omepratsolin (20 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviirin (400 mg yhdessä 100 mg ritonaviirin kanssa) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille koehenkilöille pienensi atatsanaviirialtistusta noin 30 % verrattuna altistukseen, joka saavutetaan 300 mg:n atatsanaviiri-/100 mg:n ritonaviiriannostuksella kerran vuorokaudessa ilman omepratsolia (20 mg/vrk). Omepratsolin (40 mg/vrk) ja nelfinaviirin samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin AUC-, C_{max} - ja C_{min} -keskiarvoja 36–39 % sekä farmakologisesti aktiivisen metaboliitin M8:n AUC-, C_{max} - ja C_{min} -keskiarvoja 75–92 %. Omepratsolin ja esomepratsolin samankaltaisten farmakodynaamisten vaikutusten ja farmakokineettisten ominaisuuksien vuoksi esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista antoa ei suositella (ks. kohta 4.4), ja esomepratsolin ja nelfinaviirin samanaikainen käyttö on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Sakinaviirin (yhdessä ritonaviirin kanssa) osalta on raportoitu kohonneita pitoisuuksia (80–100 %) samanaikaisen omepratsolihoidon (40 mg/vrk) yhteydessä. Omepratsolihoito (20 mg/vrk) ei vaikuttanut darunaviiri- (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa) eikä amprenaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa). Esomepratsolihoidolla (20 mg/vrk) ei ollut vaikutusta amprenaviirialtistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiriä). Omepratsolihoidolla (40 mg/vrk) ei ollut vaikutusta lopinaviirialtistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa).

Metotreksaatti

Kun metotreksaattia on annettu yhdessä protonipumpun estäjien kanssa, metotreksaatin pitoisuuden on raportoitu suurenevan joillakin potilailla. Annettaessa suuria annoksia metotreksaattia on esomepratsolihoidon tilapäistä keskeyttämistä tarvittaessa harkittava.

Takrolimuusi

Esomepratsolin samanaikaisen käytön on raportoitu suurentavan takrolimuusin pitoisuuksia seerumissa. Takrolimuusin pitoisuutta ja munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa) on seurattava tehostetusti ja takrolimuusin annostusta on muutettava tarvittaessa.

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen riippuu mahan happamuudesta

Esomepratsolihoito sekä hoito muilla proteiinipumpun estäjillä aiheuttaa mahapon suppressiota, mikä saattaa lisätä tai vähentää niiden lääkeaineiden imeytymistä, joiden imeytyminen riippuu mahan pH:sta. Kuten muidenkin mahan happamuutta vähentävien lääkkeiden käytön yhteydessä, esomepratsolihoidon aikana ketokonatsolin, itrakonatsolin ja erlotinibin kaltaisten lääkevalmisteiden imeytyminen voi vähentyä ja digoksiinin imeytyminen voi lisääntyä. Omepratsolin (20 mg/vrk) ja digoksiinin samanaikainen käyttö terveillä koehenkilöillä lisäsi digoksiinin biologista hyötyosuutta 10 % (enimmillään 30 % kahdella kymmenestä koehenkilöstä). Digoksiinitoksisuutta on raportoitu harvoin. Ikääntyneiden potilaiden esomepratsolihoito suurina annoksina edellyttää kuitenkin varovaisuutta. Plasman digoksiinipitoisuuden seuranta on tällöin lisättävä.

CYP2C19:n välityksellä metaboloituvat lääkeaineet

Esomepratsoli estää CYP2C19:ää, joka on tärkein esomepratsolia metaboloiva entsyymi. Jos esomepratsolia annetaan yhdessä muiden CYP2C19-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden, kuten diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin tai fenytoiinin kanssa, näiden pitoisuus plasmassa voi suurentua ja niiden annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Tämä on otettava huomioon etenkin, kun esomepratsolia määrätään käytettäväksi tarpeen mukaan.

Diatsepaami

Kun annettiin 30 mg esomepratsolia samanaikaisesti diatsepaamin (CYP2C19:n substraatti) kanssa, diatsepaamin puhdistuma väheni 45 %.

Fenytoiini

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

Vorikonatsoli

Omepratsolin anto (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi vorikonatsolin (CYP2C19:n substraatti) C_{\max} -arvoa 15 % ja AUC_{τ} -arvoa 41 %.

Silostatsoli

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymien estäjiä. Vaihtovuoroisessa tutkimuksessa terveille henkilöille annettu 40 mg:n omepratsoliannos suurensi silostatsolin C_{\max} -arvoa 18 % ja AUC -arvoa 26 %. Silostatsolin yhden aktiivisen metaboliitin C_{\max} -arvo suureni 29 % ja AUC -arvo 69 %.

Sisapridi

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin 40 mg esomepratsolia samanaikaisesti sisapridin kanssa, sisapridin pitoisuusajakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni 32 % ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) piteni 31 %. Sisapridin huippupitoisuus plasmassa ei kuitenkaan suurentunut merkittävästi. Kun sisapridia annettiin yksinään, QTc -väli oli lievästi pidentynyt, mutta sisapridin ja esomepratsolin samanaikainen antaminen ei pidentänyt QTc -väliä enempää (ks. kohta 4.4).

Varfariini

Kun varfariinihoitoa saaville potilaille annettiin kliinisessä tutkimuksessa 40 mg esomepratsolia samanaikaisesti varfariinin kanssa, hyytymisajat pysyivät sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkittäviä INR-arvojen kohoamistapauksia käytettäessä esomepratsolia ja varfariinia yhdessä. Verenhiutumisajan seuranta suositellaan, kun esomepratsolihoito aloitetaan ja lopetetaan varfariini- tai muiden kumariinijohdoshoitoon yhteydessä.

Klopidogreeli

Terveille koehenkilöille tehtyjen tutkimusten tulokset ovat osoittaneet farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen klopidogreelin (300 mg:n aloitusannos/75 mg:n päivittäinen ylläpitoannos) ja esomepratsolin (40 mg vuorokaudessa suun kautta) välillä. Tämä yhteisvaikutus vähentää altistusta klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille keskimäärin 40 % ja pienentää (adenosiinidifosfaatin indusoimaa) verihutaleiden aggregaation maksimaalista estoa keskimäärin 14 %.

Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille väheni lähes 40 %, kun klopidogreelin kanssa annettiin kiinteän annoksen yhdistelmänä 20 mg esomepratsolia ja 81 mg asetyyliisalisyylihappoa, verrattuna pelkkään klopidogreeliin. Näiden tutkittavien (adenosiinidifosfaatin indusoiman) verihutaleiden aggregaation eston maksimi- ja keskimääräiset arvot olivat kuitenkin samat molemmissa ryhmissä. Havainnoivissa ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu epäjohtomukaisia tuloksia tämän farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä merkityksestä vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien osalta. Varotoimenpiteenä esomepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Tutkitut lääkevalmisteet, joilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia

Amoksisilliini ja kinidiini

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

Naprokseeni tai rofekoksibi

Esomepratsolin ja naprokseenin sekä esomepratsolin ja rofekoksibin samanaikaista käyttöä arvioivissa lyhytaikaisissa tutkimuksissa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Muiden lääkeaineiden vaikutukset esomepratsolin farmakokineetiikkaan

CYP2C19-entsyymiä ja/tai CYP3A4-entsyymiä estävät lääkevalmisteet

Esomepratsoli metaboloituu CYP2C19- ja CYP3A4-entsyymien välityksellä. Kun esomepratsolia annettiin samanaikaisesti CYP3A4:ää estävän klaritromysiinin (500 mg kahdesti vrk:ssa) kanssa, esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsolin samanaikainen anto sekä CYP2C19- että CYP3A4-entsyymejä estävän lääkkeen kanssa saattaa johtaa yli kaksinkertaiseen esomepratsolialtistukseen. CYP2C19:n ja CYP3A4:n estäjä vorikonatsoli suurensi omepratsolin AUC_τ-arvoa 280 %. Esomepratsoliannoksen säätöä ei yleensä tarvita kummassakaan tilanteessa. Esomepratsoliannoksen säätämistä on kuitenkin harkittava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai jos pitkäaikainen käyttö on tarpeen.

CYP2C19-entsyymiä ja/tai CYP3A4-entsyymiä indusoivat lääkevalmisteet

Lääkeaineet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19- tai CYP3A4-isoentsyymiä tai molempia (esim. rifampisiini ja mäkikuisma (*Hypericum perforatum*)) saattavat pienentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa kiihdyttämällä esomepratsolin metaboliaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esomepratsolin raskaudenaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi kliinisiä tutkimustuloksia. Raseemista seosta (omepratsoli) koskevista epidemiologisista tutkimuksista on saatu tietoa suuresta määrästä raskaudenaikaisia altistumisia eivätkä saadut tiedot viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin. Esomepratsolilla suoritetuissa eläintutkimuksissa ei ole havaittu alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia välittömiä tai välillisiä haitallisia vaikutuksia. Raseemisella seoksella tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole nähty viitteitä raskauteen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvista välittömistä tai välillisistä haitallisista vaikutuksista. Varovaisuutta on noudatettava, jos valmistetta määrätään 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 lisääntymistoksisisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittykö esomepratsoli äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa esomepratsolin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin. Esomepratsolia ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa suun kautta annettulla omepratsolin raseemisella seoksella ei ole ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Esomepratsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutuksista, kuten heitehuimaus (melko harvinainen) ja näön hämärtyminen (harvinainen on ilmoitettu (ks. kohta 4.8). Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, potilaan ei pidä ajaa autolla eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Päänsärky, vatsakipu, ripuli ja pahoinvointi ovat kliinisissä tutkimuksissa (ja myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä) yleisimmän ilmoitettuja haittavaikutuksia. Lisäksi turvallisuusprofiili on samanlainen eri lääkemuodoilla, käyttöaiheilla, ikäryhmillä ja potilasryhmillä. Mitään annosriippuvaisia haittavaikutuksia ei ole todettu.

Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu tai epäilty esiintyneen esomepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksen koosta.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyytensä mukaan seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$, yleinen $\geq 1/100 - < 1/10$, melko harvinainen $\geq 1/1000 - < 1/100$, harvinainen $\geq 1/10000 - < 1/1000$, hyvin harvinainen $< 1/10000$, tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmä	Esiintymistiheys	Haittavaikutukset
Veri ja imukudos	harvinainen	leukopenia, trombosytopenia
	hyvin harvinainen	agranyloosytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	harvinainen	yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktinen reaktio/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	melko harvinainen	perifeerinen turvotus
	harvinainen	hyponatremia
	tuntematon	hypomagnesemia (ks. kohta 4.4). Vaikea-asteinen hypomagnesemia voi liittyä hypokalsemiaan. Hypomagnesemia voi liittyä myös hypokalemiaan.
Psyykkiset häiriöt	melko harvinainen	unettomuus
	harvinainen	agitaatio, sekavuus, masennus
	hyvin harvinainen	aggressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	yleinen	päänsärky
	melko harvinainen	heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus
	harvinainen	makuhäiriöt
Silmät	harvinainen	näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	melko harvinainen	kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	harvinainen	bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	yleinen	vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	melko harvinainen	suun kuivuminen
	harvinainen	suutulehdus, maha-suolikanavan hiivasieni-infektio
	tuntematon	mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	melko harvinainen	maksan entsyymiarvojen suureneminen
	harvinainen	hepatiitti, johon voi liittyä keltaisuus
	hyvin harvinainen	maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on jo ennestään maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos	melko harvinainen	dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	harvinainen	alopesia, valoyliherkkyys
	hyvin harvinainen	monimuotoinen punavihoittuma (Erythema multiforme),

		Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
	tuntematon	subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).
Luusto, lihakset ja sidekudos	melko harvinainen	lonkka-, ranne- tai selkärankamurtuma (ks. kohta 4.4)
	harvinainen	nivelkipu, lihaskipu
	hyvin harvinainen	lihasheikkous
Munuaiset ja virtsatiet	hyvin harvinainen	interstitiaalinefriitti; joillakin potilailla on raportoitu samanaikaista munuaisten vajaatoimintaa
Sukupuolielimet ja rinnat	hyvin harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	harvinainen	huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahallisesta esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin vähän tietoa. 280 mg:n annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikotusta. 80 mg:n kerta-annoksiin ei ole liittynyt haittavaikutuksia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin, eikä sitä voida helposti poistaa dialyysin avulla. Hoidon tulee olla oireenmukaista ja yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa on annettava, kuten yliannostustapauksissa yleensäkin.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, Protonipumpun estäjät

ATC-koodi: A02BC05

Esomepratsoli on omepratsolin *S*-isomeeri, joka vähentää mahahapon eritystä spesifisesti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietaalisolujen happopumpun spesifinen estäjä. Omepratsolin *R*- ja *S*-isomeereillä on samanlaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Vaikutusmekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolujen erityskanavien hyvin happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺K⁺-ATPasi-entsyymiä eli salpaa happopumpun. Esomepratsoli estää sekä perus- että stimuloitua haponeritystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun esomepratsolia on annettu suun kautta 20 mg tai 40 mg, vaikutus alkaa tunnin kuluessa. Kun esomepratsolia annetaan toistuvasti 20 mg kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, pentagastrinilla aiheutetun haponerityksen maksimi pienenee keskimäärin 90 %, kun haponeritystä mitataan viidentenä päivänä 6-7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Kun esomepratsolia annettiin suun kautta 20 mg viiden päivän ajan potilaille, joilla oli oireinen ruokatorven refluksitauti (GERD), mahan pH-arvo oli yli 4 keskimäärin 13 tuntia vuorokaudesta. Vastaavasti 40 mg:n annoksella mahan pH-arvo oli yli 4 keskimäärin 17 tuntia vuorokaudesta. Kun potilaille annettiin 20 mg esomepratsolia, mahan pH-arvo oli yli 4 vähintään 8 tuntia 76 %:lla, 12 tuntia 54 %:lla ja 16 tuntia 24 %:lla potilaista. Vastaavat osuudet 40 mg:n esomepratsoliannoksella olivat 97 %, 92 % ja 56 %.

Haponerityksen eston ja lääkeainealtistuksen väliset suhteet on osoitettu käyttäen AUC:ta plasmapitoisuuden sijaisparametrina.

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

Kun yhden viikon ajan annetaan 20 mg esomepratsolia kahdesti vuorokaudessa yhdessä sopivien antibioottien kanssa, *Helicobacter pylori* saadaan häädetyksi noin 90 %:lla potilaista. Komplisoitumattomissa pohjukaissuolihaavoissa haavaumat paranevat hyvin ja oireet häviävät eikä viikon kestäneen häätöhoidon jälkeen jatkohoitoa haponeritystä estävällä lääkeaineella enää tarvita. Satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli tähytyksellä vahvistettu mahahaavan verenvuoto tyyppiä Forrest Ia, Ib, IIa tai IIb (osuudet 9 %, 43 %, 38 % ja 10 % potilaista), satunnaistettiin saamaan laskimoon esomepratsolia (n = 375) tai lumelääkettä (n = 389). Endoskooppisesti todennetun hemostaasin jälkeen potilaille annettiin 72 tunnin ajan joko ensin 80 mg esomepratsolia laskimoon 30 minuutin infuusiona ja sen jälkeen 8 mg/tunti jatkuvana infuusiona tai vaihtoehtoisesti lumelääkettä. Kolmen vuorokauden (72 h) aloitushoitojakson jälkeen kaikki potilaat saivat ilman sokkoutusta 40 mg esomepratsolia suun kautta 27 vuorokauden ajan haponerityksen vähentämiseksi. Uutta verenvuotoa ilmeni 3 päivän kuluessa 5,9 %:lle esomepratsoliryhmän potilaista ja 10,3 %:lle lumelääkeryhmän potilaista. 30 vuorokauden kuluessa hoidon aloituksesta verenvuotoa esiintyi 7,7 %:lla esomepratsoliryhmässä ja 13,6 %:lla lumelääkeryhmässä.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastriinipitoisuus 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.

Pitkäaikaisen esomepratsolihoitoon yhteydessä ECL-solujen määrän nousua on havaittu sekä lapsilla että aikuisilla. Muutos johtuu mahdollisesti suurentuneesta seerumin gastriinipitoisuudesta. Löydöstä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Pitkäaikaisen haponerityksen estäjien käytön yhteydessä mahan rauhaskystojen esiintyvyyden on ilmoitettu lisääntyneen jossain määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisena seurauksena. Kystat ovat hyvänlaatuisia ja ne näyttävät häviävän itsestään.

Eri systä (mukaan lukien protonipumpun estäjät) aiheutuva mahalaukun happamuuden väheneminen lisää ruoansulatuskanavassa normaalisti elävien bakteerien määrää mahalaukussa. Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jonkin verran lisätä ruoansulatuskanavan infektioiden, kuten salmonellan tai kampakyobakteerin – sairaalapotilailla mahdollisesti myös *Clostridium difficile*-bakteerin – aiheuttamien tulehdusten riskiä.

Kliininen teho

Kahdessa tutkimuksessa, joissa vertailuvalmisteena oli ranitidiini, tulehduskipulääkitystä (COX 2 - selektiiviset lääkkeet mukaan lukien) käyttävien potilaiden mahahaavojen hoidossa esomepratsolin hoitovaste oli parempi kuin ranitidiinin.

Kahdessa lumelääkekontrolloidussa tutkimuksessa tulehduskipulääkkeitä (COX 2 -selektiiviset lääkkeet mukaan lukien) käytävillä potilailla (yli 60-vuotiaat ja/tai aiempi ulkus) esomepratsoli ehkäisi maha- ja pohjukaissuolihaavoja paremmin kuin lumelääke.

Pediatriset potilaat

Pediatrista ruokatorven refluksitautia koskevassa tutkimuksessa potilaille (iältään alle 1-17 vuotiaille) annettiin pitkäkestoista PPI-hoitoa. Lapsista 61 %:lla kehittyi vähäistä ECL-soluhyperplasiaa, jolla ei ole tunnettua kliinistä merkitystä ja josta ei kehittynyt A-gastriittia eikä karsinoiditumoreita.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Esomepratsoli ei kestä happoa, ja siksi lääke annetaan enteropelletteinä. Elimistössä *R*-isomeeriksi muuntuminen on hyvin vähäistä. Esomepratsoli imeytyy nopeasti ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluessa nielemisestä. 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen absoluuttinen hyötyosuus on 64 %, ja se suurenee 89 %:iin, kun annoksia otetaan toistuvasti noin 24 tunnin välein. Vastaavat luvut 20 mg:n esomepratsoliannoksella ovat 50 % ja 68 %.

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

Jakautuminen

Vakaassa tilassa näennäinen jakautumistilavuus on terveillä koehenkilöillä noin 0,22 l/kg kehonpainoa. Esomepratsoli sitoutuu plasman proteiineihin 97-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Esomepratsoli metaboloituu täysin sytokromi P 450 -entsyymijärjestelmän (CYP) kautta. Sen metabolia riippuu pääosin polymorfisessa muodossa olevasta CYP2C19:stä, joka vastaa esomepratsolin hydroksi- ja desmetyylimetaboliittien muodostumisesta. Metabolia voi riippua myös toisesta spesifisestä isoformista CYP3A4:sta, joka vastaa esomepratsolisulfonin muodostumisesta. Esomepratsolisulfoni on esomepratsolin tärkein metaboliitti plasmassa

Eliminaatio

Seuraavat parametrit kuvaavat farmakokinetiikkaa sellaisten henkilöiden elimistössä, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi (ns. nopeat metaboloijat):

Kokonaispuhdistuma on kerta-annoksen jälkeen noin 17 l/h ja toistuvan annon jälkeen noin 9 l/h. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on noin 1,3 tuntia, kun annoksia otetaan toistuvasti noin 24 tunnin välein. Lääkkeenottojen välillä esomepratsoli poistuu kokonaan plasmasta eikä kerääntyy elimistöön, kun sitä otetaan kerran vuorokaudessa.

Esomepratsolin pääasialliset metaboliitit eivät vaikuta mahahapon eritykseen. Lähes 80 % suun kautta otetusta esomepratsoliannoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loput ulosteisiin. Vähemmän kuin 1 % kanta-aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu annokseen 40 mg kahdesti vuorokaudessa annettuna saakka. Pitoisuusajakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suurenee, kun esomepratsolia annetaan toistuvasti. Suureneminen riippuu annoksen määrästä. Toistuvan annon yhteydessä AUC-arvo kasvaa suhteessa enemmän kuin annoksen määrä. Aika- ja annosriippuvuus johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähenemisestä, joka 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. Heillä esomepratsoli metaboloituu todennäköisesti pääasiassa CYP3A4:n kautta. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvasti 40 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa, pitoisuusajakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli keskimäärin 100 % suurempi kuin niillä, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli noin 60 % suurempi. Nämä havainnot eivät vaikuta esomepratsolin annostukseen.

Sukupuoli

Kun 40 mg esomepratsolia annetaan kerta-annoksena, plasmasta mitattu pitoisuusajakäyrän alle jäävä pinta-ala on naisilla keskimäärin 30 % suurempi kuin miehillä. Kun lääkettä annetaan toistuvasti kerran vuorokaudessa, sukupuolten välillä ei näy eroa. Nämä havainnot eivät vaikuta esomepratsolin annostukseen.

Maksan vajaatoiminta

Esomepratsolin metabolia voi olla heikentynyt lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä. Vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä metabolia hidastuu, ja tällöin esomepratsolin pitoisuusajakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) kaksinkertaistuu. Tästä syystä 20 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää potilailla, jotka sairastavat vaikeaa maksan vajaatoimintaa. Esomepratsolin tai sen päämetaboliittien ei ole havaittu kerääntyvän elimistöön, kun lääkettä on käytetty kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa koskevia tutkimuksia ei ole tehty. Koska munuaiset huolehtivat esomepratsolin metaboliittien erityksestä mutta eivät kanta-aineen eliminaatiosta, esomepratsolin metabolian ei oleteta olevan erilainen potilailla, jotka sairastavat munuaisten vajaatoimintaa.

Iäkkäät

Esomepratsolin metabolia ei ole merkitsevästi erilainen iäkkäillä (71–80-vuotiailla).

Pediatriset potilaat

12-18-vuotiaat nuoret:

12–18-vuotiaiden nuorten kokonaisaltistuminen (AUC) ja aika huippupitoisuuden saavuttamiseen plasmassa (t_{max}) vastasivat aikuisista mitattuja arvoja, kun esomepratsolia annettiin toistuvasti 20 mg:n ja 40 mg:n annoksina.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten 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 seuraavilla haittavaikutuksilla voi olla kliinistä merkitystä:

Rotilla raseemista seosta käyttäen tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa on havaittu mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmennneet vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisen myötä ilmenneestä pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta, ja niitä on havaittu rotilla, joille on annettu pitkäkestoisesti haponerityksen estäjiä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapseli sisältää:

Raakapelletit:

karrageeni
mikrokiteinen selluloosa
mannitoli
natriumhydroksidi
natriumvetykarbonaatti

Suojakalvo:

polyvinyylialkoholin PEG-kopolymeeri
natriumhydroksidi
talkki
titaanioksidi (E 171)
kolloidinen vesipitoinen piioksidi

Enterokalvo:

metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
trietyylisitraatti
talkki
titaanioksidi (E 171).

Kapselit:

Acidal 20 mg enterokapseli:

Hattuosa:

liivate
titaanioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)

Runko-osa:

liivate
titaanioksidi (E 171)

Acidal 40 mg enterokapseli:

Hattuosa:

liivate
punainen rautaoksidi (E 172)
titaanioksidi (E 171)
keltainen rautaoksidi (E 172)

Runko-osa:

liivate
titaanioksidi (E 171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25° C.

Säilytä pullo tiukasti suljettuna lääkkeen suojaamiseksi kosteudelta. Säilytä alkuperäisessä läpipainopakkausessa lääkkeen suojaamiseksi kosteudelta.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

HDPE-muovipullot, joiden polypropyleenikorkissa on kuivausainekapseli tai alumiini / alumiini läpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus

Acidal 20 mg enterokapseli

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 kapselia

Acidal 40 mg enterokapseli

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 kapselia

HDPE-muovipullot

Acidal 20 mg enterokapseli

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 kapselia

Acidal 40 mg enterokapseli

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 kapselia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimenpiteet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oy Verman Ab

Kauppakaari 2

04201 Kerava

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Acidal 20 mg enterokapseli, kova: 28820

Acidal 40 mg enterokapseli, kova: 28821

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ /UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.07.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.06.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

6.8.2018