

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esopraz 20 mg enterotabletit

Esopraz 40 mg enterotabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esopraz 20 mg -enterotabletti

Yksi tabletti sisältää 20 mg esomepratsolia (esomepratsolimagnesiumina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 14,6 mg sakkaroosia ja 30,3 mg laktoosia.

Esopraz 40 mg -enterotabletti

Yksi tabletti sisältää 40 mg esomepratsolia (esomepratsolimagnesiumina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi tabletti sisältää 29,3 mg sakkaroosia ja 60,6 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

Esopraz 20 mg -enterotabletti

Tiilenpunainen, pyöreä, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”20” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

Esopraz 40 mg -enterotabletti

Tiilenpunainen, pyöreä, viistoreunainen, kaksoiskupera, kalvopäällysteinen tabletti, jonka toisella puolella on merkintä ”40” ja vastakkaisella puolella ei ole merkintöjä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esopraz-enterotablettien käyttöaiheet aikuisille:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

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

Helicobacter pylorin häätöhoito yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa ja

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

Tulehduskipulääkkeitä jatkuvasti tarvitsevien potilaiden

- tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoito

- tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy riskiryhmän potilailla.

Uusiutuneen vuotavan peptisen ulkustaudin pitkäaikainen estohoito, kun hoito on aloitettu laskimonsisäisesti.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito.

Esopraz-enterotablettien käyttöaiheet yli 12-vuotiaille nuorille:

Gastroesophageaalinen refluksisairaus

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

Helicobacter pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito yhdessä antibioottien kanssa.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Gastroesophageaalinen refluksisairaus

- eroosiivisen 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.
- gastroesophageaalisen 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 hoidetuilla potilailla, joilla on maha- ja pohjukaissuolihaavan kehittymisen riski, ei suositella lääkettä, joka pohjautuu tarvittaessa oireiden ilmaantumista otettavaan lääkitykseen.

Helicobacter pylorin häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa

- Helicobacter pylorin liittyvän pohjukaissuolihaavan parantaminen
- maha- ja pohjukaissuolihaavan uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on Helicobacter pylorin liittyvä ulkustauti

20 mg Esopraz-tabletteja, 1 g amoksisilliiniä ja 500 mg klaritromysiiniä, joita kaikkia otetaan kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan.

Tulehduskipulääkkeitä jatkuvasti tarvitsevat potilaat

Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoidossa tavanomainen annos on 20 mg Esopraz-tabletti kerran vuorokaudessa. Hoito kestää 4–8 viikkoa.

Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy riskiryhmän potilailla: 20 mg Esopraz-tabletti kerran vuorokaudessa.

Peptisten haavojen verenvuodon uusiutumisen pitkäaikainen ehkäisy infuusioidon jatkohoitona
Infuusioidon jatkona peptisten haavojen verenvuodon uusiutumisen ehkäisyyn 40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Suosittelun aloitusannos on Esopraz 40 mg tabletti 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

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

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

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, 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.

Pediatriset potilaat

Yli 12-vuotiaat nuoret

Gastroesofageaalinen refluksisairaus

- erosiivisen refluksesofagiitin 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, siirrytään ylläpitohoitoon 20 mg:n vuorokausiannoksella.

Helicobacter pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito

Sopivaa yhdistelmähoitoa valittaessa on otettava huomioon viralliset kansalliset, alueelliset ja paikalliset ohjeistot bakteeriresistenssistä, hoidon kestosta (yleensä 7 päivää, mutta toisinaan 14 päivään saakka) ja mikrobilääkkeiden asianmukaisesta käytöstä. Hoito on toteutettava erikoislääkärin seurannassa.

Annostussuosituksukset ovat:

Paino	Annostus
-------	----------

30–40 kg	Yhdistelmänä kahden antibiootin kanssa: 20 mg Esopraz-tabletteja, 750 mg amoksisilliiniä ja 7,5 mg/painokg klaritromysiiniä, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa yhden viikon ajan.
> 40 kg	Yhdistelmänä kahden antibiootin kanssa: 20 mg Esopraz-tabletteja, 1 g amoksisilliiniä ja 500 mg klaritromysiiniä, joita kaikkia otetaan kaksi kertaa vuorokaudessa yhden viikon ajan.

Alle 12-vuotiaat lapset

Esopraz-tabletteja ei saa antaa alle 12-vuotiaille lapsille, koska niiden käytöstä alle 12-vuotiailla lapsilla ei ole kokemusta.

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 heti tai viimeistään 30 minuutin kuluessa. Huuhtelee lasi ½ lasillisella vettä ja juo huuhteluvesi. Liuoksessa olevia rakeita ei saa pureskella eikä 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

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

Esomepratsolia ei tule antaa samanaikaisesti nefliviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (esim. merkitsevää selittämätöntä painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksennuksia tai veriulosteita) ja epäilty tai todettu mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, koska Esopraz-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 esomepratsolia tarpeen mukaan, kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli heidän oireidensa luonne muuttuu.

Helicobacter pylorin häätö

Käytettäessä esomepratsolia *Helicobacter pylorin* häätöön, yhteisvaikutusten mahdollisuus muiden kolmoishoidossa samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa tulee ottaa huomioon. Klaritromysiini on tehokas CYP3A4:n estäjä ja siten vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa tulee

huomioida, kun kolmoishoitoa annetaan potilaille, jotka samanaikaisesti käyttävät CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia vaikuttavia lääkkeitä, kuten sisapridia.

Maha-suolikanavan tulehdukset

Protonipumpun estäjillä annettava hoito saattaa suurentaa hieman maha-suolikanavan infektioiden, kuten salmonella- ja kamylobakteeri-infektioiden, vaaraa (ks. kohta 5.1).

B₁₂ -vitamiinin imeytyminen

Kuten kaikki haponeritystä salpaavat lääkkeet, esomepratsoli voi aiheuttaa hypo- tai aklorhydriaa heikentäen siten B₁₂-vitamiinin (syanokobalamiinin) imeytymistä. Tämä on otettava huomioon pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla, joiden B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla B₁₂-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 alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava Esopraz –valmisteen 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

Atatsanaviirin samanaikaista käyttöä esomepratsolin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiri/protonipumpun estäjä – yhdistelmää pidetään välttämättömänä, suositellaan kliinisen tilan seurantaa ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan 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-entsyymien välityksellä metaboloituvien vaikuttavien aineiden kanssa. Klopidoogreelin ja omepratsolin välillä on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5). Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. Varoitoimenpiteenä esomepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella.

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

Apuaineet

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkaroosia ja laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi- ja/tai galaktoosi-intoleranssi, saamelaisilla esiintyvä laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltasiin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

Interferenssi laboratoriotesteissä

Kromogranini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häirion 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 lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Proteasasin estäjät

Omepratsolilla on raportoitu yhteisvaikutuksia joidenkin proteasasin estäjien kanssa. Näiden raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä ja niiden taustalla olevaa mekanismia ei aina tunneta. Mahan pH:n suureneminen omepratsolihoitoa aikana saattaa muuttaa proteasasin estäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi on CYP2C19:n estyminen.

Atatsanaviirin ja nelfinaviirin pitoisuuksien on raportoitu pienentyneen seerumissa, kun niitä on annettu yhdessä omepratsolin kanssa eikä niiden samanaikaista käyttöä suositella. Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviiri-altistus pieneni huomattavasti (AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvot pienivät noin 75 %). Atatsanaviiriannoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Omepratsolin (20 mg kerran päivässä) ja atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille aiheutti atatsanaviirille altistumisen pienenemisen noin 30 % verrattuna altistukseen, joka havaittiin, kun atatsanaviiriä 300 mg/ritonaviiriä 100 mg annettiin kerran päivässä ilman 20 mg:n omepratsolivuorokausiannosta. Omepratsolin (40 mg kerran päivässä) samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 36–39 % ja farmakologisesti aktiivisen metaboliitin M8 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 vasta-aiheista (ks. kohta 4.3).

Sakinaviirin (ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettynä) on raportoitu suurentaneen pitoisuutta seerumissa (80–100 %) samanaikaisen omepratsolihoitoa (40 mg kerran päivässä) aikana. Omepratsolihoito 20 mg kerran päivässä ei vaikuttanut altistukseen darunaviirille (ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettynä) eikä amprenaviirille (ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettynä). Esomepratsolihoito 20 mg kerran päivässä ei vaikuttanut altistukseen amprenaviirille (ritonaviirin kanssa ja ilman ritonaviiriä käytettynä). Omepratsolihoito 40 mg kerran päivässä ei vaikuttanut altistukseen lopinaviirille (ritonaviirin kanssa samanaikaisesti käytettynä).

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 annosta 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 vaikuttavat aineet

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, fenytoiinin jne. kanssa, näiden vaikuttavien aineiden 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_{τ} -arvoa 41 %.

Silostatsoli

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymin inhibiittoreita. Vaihtovuoroisessa 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 QTc-väli. Annettaessa sisapridia samanaikaisesti esomepratsolin kanssa ei QTc-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 merkitseviä INR-lukemien kohoamisia. Veren hyytymisen 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 ja sen jälkeen 75 mg/vrk) 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 klopidogreeliä terveille vapaaehtoisille yhdessä esomepratsolin (20 mg) ja asetyylisalisyylihapon (81 mg) yhdistelmävalmisteen kanssa todettiin klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähentyvän lähes 40 % verrattuna pelkän klopidogreelin antoon. ADP:n aiheuttama verihituleiden aggregaation maksimaalinen estyminen oli kuitenkin samansuuruista molemmissa ryhmissä.

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

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 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 välityksellä. Annettaessa samanaikaisesti esomepratsolia ja CYP3A4:ää estävää klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsolin ja CYP2C19- ja CYP3A4-estäjän samanaikainen anto saattaa johtaa esomepratsolialtistuksen yli kaksinkertaistumiseen. CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC_τ-arvoa 280 %. Esomepratsoliannostuksen säätöä ei yleensä tarvita. Esomepratsoliannoksen säätäminen on kuitenkin tarpeen potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta ja jos pitkäaikainen hoito on tarpeen.

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Lääkeaineet, jotka indusoivat CYP2C19- tai CYP3A4-entsyymiä tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma) saattavat vähentää esomepratsolin seerumipitoisuutta lisäämällä esomepratsolin metaboliisoitumista.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisilla tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esomepratsolin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta. Omepratsolin raseemisella seoksella epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistuksesta 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 haitallisista vaikutuksista. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö esomepratsoli äidinmaitoon ihmisellä. Esomepratsolin vaikutusta vastasyntyneeseen / imeväiseen ei tunneta. Esomepratsolia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Esomepratsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Haittavaikutuksia, kuten huimausta (melko harvinainen) ja näköhäiriöitä (harvinaisia), on ilmennyt (ks. kohta 4.8). Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, potilaiden ei pidä ajaa autolla tai käyttää tarkkuutta vaativia 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 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. Haittavaikutusten yleisyys määritetään 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).

SOC-luokka	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Tuntematon
Veri ja imukudos			Valkosolujen niukkuus, verihytale-niukkuus	Agranulosytoosi, veren kaikkien solumuotojen niukkuus	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema		

			ja anafylaktiset reaktiot/sokki		
Aineen- vaihunta ja ravitseminen		Perifeerinen edeema	Hyponatremia		Hypo- magnesemia (katso kohta 4.4); vaikea hypomagne- semia voi korreloitua hypo- kalsemiaan. Hypomagne- semian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
Psyykkiset häiriöt		Unettomuus	Kiihtymys, sekavuus, depressio	Aggressiivi- suus, hallusinaatiot	
Hermosto	Päänsärky	Heitehuimaus, tuntoharhat, uneliaisuus	Makuhäiriöt		
Silmät			Näköhäiriöt		
Kuulo ja tasapainoelin		Kierto- huimaus			
Hengitys- elimet, rintakehä ja välikarsina			Keuhkoput- kien seinämän sileiden lihassyiden kouristus		
Ruoansulatus- elimistö	Vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/ oksentelu, mahanpohjan rauhasten polyypit (hyvän- laatuiset)	Suun kuivuminen	Suutulehdus, ruoansulatus- kanavan kandida- infektio		Mikroskoop- pinen koliitti
Maksa ja sappi		Kohonneet maksa-arvot	Maksatuleh- dus, johon saattaa liittyä keltaisuutta	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on ennestään maksasairaus	
Iho ja ihonalainen kudos		Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria	Hiustenlähtö, valoherkkyys	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens- Johnsonin	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus

				oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)	(ks. kohta 4.4)
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)	Nivelsärky, lihassärky	Lihasten heikkous	
Munuaiset ja virtsatiet				Interstitiaalinen nefriitti; munuaisten vajaatoiminta on joillakin potilailla ilmennyt saman- aikaisesti	
Sukupuoli- elimet ja rinnat				Gynekomastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat			Huonovointi- suus, lisääntynyt hikoilu		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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

Tahallista 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 dialyysissä. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, hoidon tulee olla oireenmukaista, ja supportiivinen hoito on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, 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 erittäin happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺K⁺-ATPaasi-entsyymiä 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 pentagastrinilla 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 pohjukaissuolihaavoissa haavojen tehokas paraneminen ja oireiden häviäminen eivät viikon kestäneen häätohoidon jälkeen edellytä hoidon jatkamista millään haponeritystä estävällä lääkevalmisteella.

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli endoskooppisesti todettu peptisen haavan aiheuttama verenvuoto (Forrest Ia 9 %, Ib 43 %, IIa 38 % tai IIb 10 %), satunnaistettiin siten, että esomepratsoli-infuusioliuosta sai 375 ja lumelääkettä 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 lumelääkettä 72 tunnin ajan. 72 tunnin jälkeen kaikki potilaat saivat 40 mg esomepratsolia oraalisesti 27 päivän ajan haponerityksen estämiseksi avoimena tutkimuksena. Verenvuodon uusiutumista esiintyi 3 vuorokauden aikana 5,9 %:lla esomepratsolia saaneista potilaista ja vastaavasti 10,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. 30 vuorokauden kuluttua verenvuodon uusiutumista esiintyi 7,7 %:lla esomepratsolia saaneista ja vastaavasti 13,6 %:lla lumelääkettä saaneista.

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.

Pitkäaikaishoidon 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 haponeritystä estäviä lääkevalmisteita pitkään mahan rauhaskystojen on ilmoitettu lisääntyvän jossakin määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisena seurauksena, ja ne ovat hyvänlaatuisia ja ilmeisesti korjautuvia.

Mistä tahansa syystä, myös protonipumpun estäjistä, aiheutuva mahan happamuuden väheneminen lisää ruoansulatuselimistössä tavallisesti esiintyvien bakteerien määrää. Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampakyobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen ja mahdollisesti myös *Clostridium difficile*-tulehdukseen sairaalapotilailla.

Kliininen teho

Kahdessa tutkimuksessa, joissa käytettiin ranitidiiniä aktiivisena vertailuaineena, esomepratsolin tehon osoitettiin olevan parempi tulehduskipulääkkeitä, COX-2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet mukaan lukien, käyttävien potilaiden mahan haavaumien paranemisessa.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa vertailuvalmisteena käytettiin lumelääkettä, esomepratsolin tehon osoitettiin olevan parempi tulehduskipulääkkeitä, myös COX-2-selektiivisiä tulehduskipulääkkeitä, käyttävien potilaiden (iältään yli 60 vuotta ja/tai potilaalla ollut aiempia haavaumia) maha- ja pohjukaissuolihaavaumien estossa.

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 % kanta-aineesta päätyy virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu 40 mg kahdesti vuorokaudessa -annokseen saakka. Plasman lääkeaine pitoisuus/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.

Eriyispotilasryhmät

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 oli keskimäärin 30 % suurempi 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 kumuloitumistaipumusta, 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-vuotiailla).

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 ei-kliniinisten 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 estäjä pitkään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalvopäällysteiset sokerirakeet:

sokerirakeet (sakkarooosi ja maissitärkkelys)

etyyliselluloosa

magnesiumstearaatti.

Lääkeaineen päällyste:

povidoni K 90

magnesiumoksidi, kevyt (E 530).

Estekerroksen päällyste:

povidoni

magnesiumoksidi, kevyt (E 530)

magnesiumsteraatti.

Enteropäällyste:

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

natriumlauryylisulfaattia ja polysorbaatti 80:aa)

dietyyliftalaatti

talkki (E 553b).

Tabletin ydin

silikoitu mikrokiteinen selluloosa (mikrokiteinen selluloosa ja vedetön kolloidinen piidioksidi)

Starlac (laktoosimonohydraatti ja maissitärkkelys)

kopovidoni K 28

makrogoli 8000

krospovidoni

piidioksidi, kolloidinen, vedetön

magnesiumstearaatti.

Kalvopäällyste:

hypromelloosi (E 464)
makrogoli 8000
talkki (E 553b)
titaanidioksidi (E 171)
piidioksidi, kolloidinen, vedetön
punainen rautaoksidi (E 172)

Painomuste:

Opacode S-1-17823 musta painomuste (sisältää propyleeniglykolia, mustaa rautaoksidia (E 172), shellakkalasetta)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Kesto aika purkin ensimmäisen avaamisen jälkeen: 100 vuorokautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle ja kosteudelle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus (alumiini/alumiini) tai HDPE-purkki (HDPE-purkki, jonka kaulassa kierrekorkki, polypropyleenisuljin, induktiofoliosinetti ja silikageelisiäiliö kuivausaineena).

Pakkaus koot:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 enterotablettia

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Anto nenä-mahaletkun kautta

1. Laita tabletti sopivaan ruiskuun ja lisää ruiskuun noin 25 ml vettä ja noin 5 ml ilmaa. Joissakin letkuissa on käytettävä 50 ml vettä, jotta rakeet eivät tuki letkua.
2. Ravista ruiskua heti noin 2 minuutin ajan, jotta tabletti liukenee.
3. Pitele ruiskua kärki ylöspäin ja tarkista, ettei kärki ole tukkeutunut.
4. Pidä ruiskua edelleen samassa asennossa ja kiinnitä se letkuun.
5. Ravista ruiskua ja käännä se kärki alaspäin. Injisoi heti 5–10 ml letkuun. Käännä ruisku ylösalaisin injektion jälkeen ja ravista (ruiskua on pidettävä kärki ylöspäin, jotta kärki ei tukkeudu).
6. Käännä ruiskun kärki alaspäin ja injisoi heti jälleen 5–10 ml letkuun. Toista tätä, kunnes ruisku on tyhjä.
7. Lisää ruiskuun 25 ml vettä ja 5 ml ilmaa. Toista kohta 5, jos ruiskuun jäänyttä sakkaa on huuhdeltava. Joissakin letkuissa on käytettävä 50 ml vettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

28721 (20 mg), 28722 (40 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2011
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 29. huhtikuuta 2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.7.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esopraz Orion 20 mg enterotabletter
Esopraz Orion 40 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Esopraz Orion 20 mg enterotabletter

Varje tablett innehåller 20 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesium).

Hjälpämnen med känd effekt: 14,6 mg sackaros och 30,3 mg laktos per tablett.

Esopraz Orion 40 mg enterotabletter

Varje tablett innehåller 40 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesium).

Hjälpämnen med känd effekt: 29,3 mg sackaros och 60,6 mg laktos per tablett.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett

Esopraz Orion 20 mg enterotabletter

Tegelröda, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter, märkta med "20" på ena sidan och omärkta på andra sidan.

Esopraz Orion 40 mg enterotabletter

Tegelröda, runda, bikonvexa, filmdragerade tabletter med fasade kanter, märkta med "40" på ena sidan och omärkta på andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esopraz Orion enterotabletter är indicerade för vuxna för:

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit.
- långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit.
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD).

I kombination med lämpliga antibiotika för eradikering av *Helicobacter pylori* och:

- läkning av duodenalsår hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori* och
- förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori*.

Vid kontinuerlig NSAID-behandling

- läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår.
- förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter.

Fortsatt behandling efter inledande iv behandling för att förebygga ny blödning från peptiska sår

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Esopraz Orion enterotabletter är indicerade för ungdomar från 12 år för:

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit.
- långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit.
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD).

I kombination med antibiotika vid behandling av duodenalsår orsakade av *Helicobacter pylori*.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit
40 mg 1 gång dagligen i 4 veckor.
I de fall där esofagiten inte läkt eller där symtom kvarstår rekommenderas ytterligare 4 veckors behandling.
- långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit
20 mg 1 gång dagligen.
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)
20 mg 1 gång dagligen till patienter, som ej har esofagit. Om symtomen kvarstår efter 4 veckors behandling, rekommenderas vidare utredning. När symtomen försvunnit kan eventuella återkommande symtom kontrolleras med 20 mg 1 gång dagligen. Vid behov kan en dosering på 20 mg 1 gång dagligen ordinerats till vuxna. Patienter som behandlas med NSAID och har risk att utveckla ventrikel- och duodenalsår rekommenderas inte att själva kontrollera eventuella återkommande symtom med vid-behovsdosering.

I kombination med lämpliga antibiotika för eradikering av *Helicobacter pylori* och

- läkning av duodenalsår orsakade av *Helicobacter pylori* och
- förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori*.

Esopraz Orion 20 mg ges tillsammans med 1 g amoxicillin och 500 mg klaritromycin 2 gånger dagligen under 7 dagar.

Patienter med kontinuerlig NSAID-behandling

Läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår: Den rekommenderade dosen är 20 mg 1 gång dagligen under 4–8 veckor.

Förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter: 20 mg 1 gång dagligen.

Fortsatt behandling efter inledande iv behandling för att förebygga ny blödning av peptiska sår

40 mg 1 gång dagligen under 4 veckor efter inledande iv behandling för att förebygga ny blödning av peptiska sår.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Den rekommenderade startdosen är Esopraz Orion 40 mg två gånger dagligen. Doseringen bör sedan anpassas individuellt och behandlingen bör fortsätta så länge det är kliniskt indicerat. Baserat på tillgängliga kliniska data kan majoriteten av patienterna kontrolleras med doser på 80 till 160 mgesomeprazol dagligen. Doser på över 80 mg dagligen bör delas och ges två gånger dagligen.

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom erfarenheten är begränsad av patienter med starkt nedsatt njurfunktion, bör sådana patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. För patienter med gravt nedsatt leverfunktion bör en maximal dos av 20 mg inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrik population

Ungdomar från 12 år

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit
40 mg 1 gång dagligen i 4 veckor.
I de fall där esofagiten inte läkt eller där symtom kvarstår rekommenderas ytterligare 4 veckors behandling.
- långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit
20 mg 1 gång dagligen.
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)
20 mg 1 gång dagligen till patienter, som ej har esofagit. Om symtomen kvarstår efter 4 veckors behandling, rekommenderas vidare utredning. När symtomen försvunnit kan eventuella återkommande symtom kontrolleras med 20 mg 1 gång dagligen.

Behandling av duodenalsår orsakat av *Helicobacter pylori*

Vid val av lämplig kombinationsbehandling bör officiella nationella, regionala och lokala vägledningar tas i beaktande angående bakteriell resistans, behandlingstid (vanligtvis 7 dagar men ibland upp till 14 dagar), och lämplig användning av antibiotika. Behandlingen bör övervakas av specialist.

Rekommenderad dosering är:

Vikt	Dosering
30–40 kg	Kombination med två antibiotika: Esopraz Orion 20 mg, amoxicillin 750 mg och clarithromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt administreras tillsammans 2

	gånger per dag i en vecka.
> 40 kg	Kombination med två antibiotika: Esopraz Orion 20 mg, amoxicillin 1 g och clarithromycin 500 mg administreras tillsammans 2 gånger per dag i en vecka.

Barn under 12 år

Esopraz tabletter ska inte ges till barn yngre än 12 år, eftersom data från sådan behandling saknas.

Administreringsätt

Tabletterna skall sväljas hela med vätska. Tabletter får inte tuggas eller krossas. För patienter med sväljsvårigheter kan tablettens suspenderas i ca ½ glas vatten (ej kolsyrat). Ingen annan vätska får användas, eftersom den magsaftresistent drageringen kan lösas upp. Rör om tills tablettens lösts upp och drick upp vätskan med kornen omedelbart eller inom 30 minuter. Skölj glaset med ett halvt glas vatten och drick. Kornen får inte tuggas eller krossas.

Till patienter som inte kan svälja, kan tabletterna suspenderas i vatten (ej kolsyrat) och ges via ventrikelsond. Det är viktigt att man noggrant har testat sprutans och sondens lämplighet. För iordningställande och administreringsanvisningar se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Esomeprazol ska inte användas samtidigt med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om patienten uppvisar något alarmsymtom (t ex markant oavsiktlig viktnedgång, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) samt om ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats skall malignitet uteslutas, eftersom behandling med Esopraz Orion kan lindra symtomen och därmed fördröja diagnosen.

Långtidsbehandling

Patienter som långtidsbehandlas (särskilt de som behandlas mer än ett år), skall följas upp regelbundet.

Vid-behovsbehandling

Patienter, som ordinerats vid-behovsdosering, skall uppmanas ta kontakt med sin läkare om symtomens karaktär förändras.

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Vid behandling med esomeprazol för eradikering av *Helicobacter pylori* skall interaktioner med alla läkemedel, som ingår i trippelbehandlingen, beaktas. Klaritromycin är en potent hämmare av CYP3A4 och därför bör kontraindikationer och interaktioner för klaritromycin beaktas när trippelterapi används till patienter, som samtidigt tar andra aktiva substanser som metaboliseras via CYP3A4, såsom cisaprid.

Gastrointestinala infektioner

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* (se avsnitt 5.1).

Absorption av vitamin B₁₂

Esomeprazol kan, liksom alla syrehämmande läkemedel, minska absorption av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas hos patienter med minskade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad absorption av vitamin B₁₂ vid långtidsbehandling.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom esomeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför av misstag förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare. När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Risk för frakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Esopraz Orion. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Kombination med andra läkemedel

Samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir med en protonpumpshämmare bedöms oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg ska inte överskridas.

Esomeprazol är en CYP2C19-hämmare. Möjliga interaktioner med aktiva substanser som metaboliseras via CYP2C19 bör tas i beaktande vid inledande eller avslutande av behandling med esomeprazol. En interaktion mellan klopidogrel och esomeprazol har observerats (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av denna interaktion är inte fastställd. Som försiktighetsåtgärd avråds samtidig behandling med esomeprazol och klopidogrel.

Vid förskrivning av vid-behovsbehandling skall inverkan av interaktioner med andra läkemedel beaktas, eftersom plasmakoncentrationen av esomeprazol då kan fluktuera (se avsnitt 4.5).

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller sackaros och laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktos- och/eller galaktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption, total laktasbrist, malabsorption av glukos-galaktos eller sukras-isomaltas-brist, bör inte ta detta läkemedel.

Interferens med laborietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med esomeprazol avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik

Proteashämmare

Omeprazol har rapporterats interagera med några proteashämmare. Den kliniska betydelsen och mekanismerna bakom dessa rapporterade interaktioner är inte alltid kända. Ökat pH i magen under omeprazolbehandling kan förändra absorptionen av proteashämmarna. Andra möjliga interaktionsmekanismer är via hämning av CYP2C19.

För atazanavir och nelfinavir har minskade serumnivåer rapporterats när de givits tillsammans med omeprazol och samtidig administrering rekommenderas inte. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en påtagligt minskad exponering av atazanavir (cirka 75 % minskning i AUC, C_{max} och C_{min}). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg komparerade inte för omeprazols inverkan på exponeringen av atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg 1 gång dagligen) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i cirka 30 % minskad exponering av atazanavir jämfört med exponeringen som observerats med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gång dagligen utan omeprazol 20 mg 1 gång dagligen. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) reducerade medelvärdet av AUC, C_{max} och C_{min} för nelfinavir med 36–39 % och medelvärdet av AUC, C_{max} och C_{min} för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 minskade med 75–92 %. På grund av liknande farmakodynamiska effekter och farmakokinetiska egenskaper av omeprazol och esomeprazol rekommenderas inte samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir (se avsnitt 4.4) och samtidig administrering av esomeprazol och nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

För saquinavir (med samtidig ritonavir) har ökade serumnivåer (80–100 %) rapporterats vid samtidig omeprazolbehandling (40 mg 1 gång dagligen). Behandling med omeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av darunavir (med samtidig ritonavir) och amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av amprenavir (med och utan samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av lopinavir (med samtidig ritonavir).

Metotrexat

När metotrexat ges tillsammans med någon protonpumpshämmare har metotrexatnivåerna ökat hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat kan ett tillfälligt uppehåll i esomeprazolbehandlingen behöva övervägas.

Takrolimus

Samtidig administrering av esomeprazol har rapporterats öka serumnivåerna av takrolimus. Förstärkt övervakning av takrolimuskoncentrationerna liksom njurfunktionen (kreatininclearance) bör ske, och doseringen av takrolimus justeras vid behov.

Läkemedel med pH-beroende absorption

Minskad intragastrisk surhetsgrad under behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare kan minska eller öka absorptionen av läkemedel med pH-beroende absorption. Absorptionen av

läkemedel som tas oralt, såsom ketokonazol, itraconazol och erlotinib, kan minska och absorption av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av friska försökspersoner med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av tio försökspersoner). Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet ska dock iaktas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

Läkemedel som metaboliseras via CYP2C19

Esomeprazol hämmar CYP2C19, som är det viktigaste enzymet i metabolismen av esomeprazol. När esomeprazol kombineras med läkemedel, som också metaboliseras via CYP2C19, t ex diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin, kan plasmakoncentrationen av dessa aktiva substanser öka och en dossänkning kan behövas. Detta skall särskilt beaktas, när esomeprazol förskrivs som vid-behovsbehandling.

Diazepam

Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol och diazepam ledde till en 45 % minskning av clearance av diazepam.

Fenytoin

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och fenytoin resulterade i en 13 % ökning av lägsta plasmanivå av fenytoin hos patienter med epilepsi. Plasmakoncentrationerna av fenytoin bör därför kontrolleras när behandling med esomeprazol påbörjas eller sätts ut.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) ökade C_{max} och AUC_t för vorikonazol (ett CYP2C19-substrat) med 15 % respektive 41 %.

Cilostazol

Omeprazol så väl som esomeprazol fungerar som hämmare av CYP2C19. Givna i doserna 40 mg till friska försökspersoner i en cross-over studie ökade omeprazol C_{max} och AUC för cilostazol med respektive 18 % och 26 %, och en av dess aktiva metaboliter med respektive 29 % och 69 %.

Cisaprid

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och cisaprid till friska försökspersoner resulterade i en 32 % ökning av totalexponering (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QT-intervallet, som observerats när cisaprid gavs i monoterapi, förlängdes inte ytterligare, när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol (se avsnitt 4.4).

Warfarin

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol till patienter, som behandlades med warfarin, visade i en klinisk studie att koagulationstiden låg innanför terapeutiskt riktområde. Under klinisk användning har dock enstaka fall av klinisk relevant förhöjning av INR rapporterats vid samtidig användning av esomeprazol och warfarin. Kontroll av koagulationstiden rekommenderas när behandling med esomeprazol påbörjas eller sätts ut vid samtidig behandling med warfarin eller andra kumarinderivat.

Klopidogrel

Resultat från studier på friska försökspersoner har visat en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion mellan klopidogrel (300 mg laddningsdos/75 mg daglig underhållsdos) och esomeprazol (40 mg p.o. dagligen), vilket resulterade i minskad exponering för klopidogrels aktiva metabolit med i genomsnitt 40 %, och minskad maximal hämning av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 14 %.

I en studie på friska försökspersoner minskade exponeringen för klopidogrels aktiva metabolit med nästan 40 % när en fast doskombination av esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg gavs tillsammans med klopidogrel jämfört med när enbart klopidogrel gavs. Den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocytaggregation hos dessa försökspersoner var dock densamma i båda grupperna.

Det har rapporterats motstridiga data både från observationsstudier och kliniska studier avseende de kliniska konsekvenserna av en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion med esomeprazol när det gäller större kardiovaskulära händelser. För säkerhets skull ska samtidig användning av esomeprazol och klopidogrel undvikas.

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin och kinidin

Esomeprazol har visats sakna kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för amoxicillin och kinidin

Naproxen eller rofecoxib

Studier som utvärderade samtidig administrering av esomeprazol och antingen naproxen eller rofecoxib identifierade inte några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner under korttidsbehandling.

Andra läkemedels effekter på esomeprazols farmakokinetik

Läkemedel som hämmar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseras via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av esomeprazol och en CYP3A4 hämmare, klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen) resulterade i att exponeringen (AUC) av esomeprazol dubblerades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av esomeprazol exponeringen. CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade AUC_τ för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering av esomeprazol bör dock övervägas för patienter med väsentligt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling.

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkt esomeprazol nivå i serum genom att öka metabolismen av esomeprazol.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data beträffande användning av Esopraz Orion under graviditet är otillräckliga. Epidemiologiska data från ett större antal graviditeter som exponerats för racematet omeprazol tyder inte på missbildningar eller fostertoxicitet. Djurstudier med esomeprazol tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter avseende embryonal/fetal utveckling. Djurstudier med racematet tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter, avseende dräktighet, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas när Esopraz Orion förskrivs till gravida kvinnor.

Amning

Det är inte känt om esomeprazol utsöndras i human bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av esomeprazol hos nyfödda/spädbarn. Esopraz Orion bör därför inte användas under amningsperioden.

Fertilitet

Djurstudier med den racemiska blandningen av omeprazol som gavs som oral administrering visade inga effekter med avseende på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Esomeprazol har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel (mindre vanlig) och synstörningar (sällsynta) har förekommit (se avsnitt 4.8). Om patienterna påverkas ska de inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Huvudvärk, buksmärtor, diarré och illamående är bland de biverkningar som oftast har rapporterats i kliniska prövningar (och även vid användning efter godkännande för försäljning). Dessutom är säkerhetsprofilen likartad för olika formuleringar, behandlingsindikationer, åldersgrupper och patientpopulationer. Inga dosrelaterade biverkningar har identifierats.

Tabell över biverkningar

Följande misstänkta eller identifierade biverkningar har rapporterats i det kliniska prövningsprogrammet och i klinisk användning. Ingen av dessa har befunnits vara dosrelaterade:

Biverkningarna klassificeras efter frekvens: mycket vanliga >1/10; vanliga \geq 1/100, <1/10; mindre vanliga \geq 1/1 000, <1/100; sällsynta \geq 1/10 000, <1/1 000; mycket sällsynta <1/10 000; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet			Leukopeni, trombocytopeni	Agranulocytos, pancytopeni	
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion		
Metabolism och nutrition		Perifert ödem	Hyponatremi		Hypomagnesium (se avsnitt 4.4); svår hypomagnesium kan korrelera med hypokalcemi. Hypomagnesium kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar		Sömnlöshet	Agitation, förvirring, depression	Aggression, hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk	Yrsel, parestesier, somnolens	Smakförändringar		

Ögon			Dimsyn		
Öron och balansorgan		Yrsel			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum			Bronkospasm		
Mag-tarmkanalen	Buk-smärtor, förstopning, diarré, gasbildning, illamående/kräkning, funduskörtelpolyper (godartade)	Muntorrhet	Stomatit, gastrointestinal candidiasis		Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar		Förhöjning av leverenzym	Hepatit med eller utan gulsot	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter	
Hud och subkutan vävnad		Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag	Håravfall, fotosensitivitet	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4).
Muskuloskeletal a systemet och bindväv		Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi	Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar				Interstitiell nefrit, i somliga patienter kan njursvikt förekomma samtidigt	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel				Gynekomasti	
Allmänna symtom			Allmän sjukdomskänsla, ökad svettning		

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänns. Det gör det möjligt

att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket.

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenhet av avsiktlig överdosering är mycket begränsad. Symtom som beskrivs i samband med 280 mg är gastrointestinala symtom och matthet. Singeldoser på 80 mg har tolererats väl. Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad proteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder skall vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrelaterade symtom, protonpumpshämmare

ATC kod: A02B C05

Esomeprazol, S-isomeren av omeprazol, hämmar syrasekretionen i ventrikeln genom en målstyrd verkningsmekanism. Den är en specifik hämmare av syrapumpen i parietalcellen. Både R- och S-isomeren har likartad farmakodynamisk aktivitet.

Verkningsmekanism

Esomeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H^+K^+ -ATPas – syrapumpen som hämmar både basal och stimulerad syrasekretion.

Farmakodynamiska effekter

Peroral dosering med esomeprazol 20 mg och 40 mg ger hämning av syrasekretionen inom en timme. Vid upprepad administrering med 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen under 5 dagar minskar den maximala syraproduktionen efter pentagastrinstimulering med i genomsnitt 90 %, uppmätt 6–7 timmar efter dosering på dag 5.

Efter peroral dosering med 20 mg och 40 mg esomeprazol i 5 dagar hos patienter med symptomatisk GERD bibehålls intragastriskt pH över 4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar av en 24 timmars period. Andelen patienter, hos vilka ett intragastriskt pH över 4 bibehålls i minst 8, 12 respektive 16 timmar är för esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % respektive 24 %. Motsvarande för esomeprazol 40 mg är 97 %, 92 % respektive 56 %.

Ett samband mellan syrasekretionshämmning och exponering kan ses om AUC används som surrogatparameter för plasmakoncentrationen.

Läkning av refluxesofagit uppnås för ca 78 % av patienterna inom 4 veckor med esomeprazol 40 mg och för ca 93 % efter 8 veckor.

Med en veckas behandling med esomeprazol 20 mg, som ges 2 gånger dagligen tillsammans med lämpliga antibiotika, erhålls eradikering av *H. Pylori* hos ca 90 % av patienterna. Uppföljande behandling med antisekretoriska läkemedel behövs inte för att uppnå sårhäkning och symtomfrihet vid okomplicerade duodenalsår efter 1 veckas eradikeringsbehandling.

I en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad klinisk studie randomiserades patienter med endoskopiskt verifierade blödande peptiska sår, klassificerade som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (9 %, 43 %, 38 % respektive 10 %) för att få esomeprazol lösning för infusion (n = 375) eller placebo (n = 389). Efter endoskopisk hemostas fick patienterna antingen 80 mg esomeprazol som en intravenös infusion under 30 minuter följt av en kontinuerlig infusion av 8 mg per timme eller placebo under 72 timmar. Efter den inledande 72-timmarsperioden fick alla patienter open-label 40 mg oralt esomeprazol under 27 dagar för syrahämning. Förekomsten av reblödning inom 3 dagar var 5,9 % i gruppen som behandlats med esomeprazol jämfört med 10,3 % i placebogruppen. Efter 30 dagars behandling var förekomsten av reblödning i gruppen som behandlats med esomeprazol jämfört med placebogruppen 7,7 % vs 13,6 %.

Under behandling med syrasekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler, möjligen relaterat till de ökade serumgastrinnivåerna, har observerats hos både barn och vuxna under långtidsbehandling med esomeprazol. Fynden anses vara utan klinisk betydelse.

Vid långtidsbehandling med syrasekretionshämmande läkemedel har en något ökad frekvens av glandulära cystor i ventrikeln rapporterats. Dessa förändringar är fysiologiska och en konsekvens av uttalad hämning av syrasekretionen. De är godartade och synes vara reversibla.

Minskad surhetsgrad i magen oavsett orsak, inklusive användning av protonpumpshämmare, ökar frekvensen av magbakterier som normalt finns i mage-tarm. Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* samt, hos patienter inlagda på sjukhus, möjligen också *Clostridium difficile*.

Klinisk effekt

I två studier med ranitidin som jämförelsesubstans visade esomeprazol bättre effekt än ranitidin vid läkning av ventrikelsår hos patienter som använder NSAID, inklusive COX-2 selektiva NSAID.

I två studier visade esomeprazol bättre effekt än placebo vid förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter (äldre än 60 och med eller utan tidigare ventrikel- och duodenalsår) som använder NSAID, inklusive COX-2 selektiva NSAID.

Pediatrik population

I en studie fick pediatrika patienter med GERD (i åldern < 1–17 år) långtidsbehandling med protonpumpshämmare. 61 % av barnen utvecklade lägre grader av ECL-cellshyperplasi utan känd klinisk relevans och utan utveckling av atrofisk gastrit eller karcinoida tumörer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför peroralt som magsaftresistenta granulatkorn. Inversion till R-isomeren *in vivo*, är negligerbar. Absorptionen av esomeprazol är snabb, och maximala plasmanivåer uppnås cirka 1–2 timmar efter dos. Den absoluta biotillgängligheten är 64 % efter en singeldos av 40 mg och ökar till 89 % efter upprepad dosering en gång dagligen. Motsvarande siffror för 20 mg är 50 respektive 68 %. Samtidigt intag av föda både minskar och fördröjer absorption av esomeprazol men har ingen signifikant inverkan på esomeprazols effekt på intragastriskt pH.

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state hos friska försökspersoner är cirka 0,22 l/kg kroppsvikt. Esomeprazol är proteinbundet till 97 %.

Metabolism

Esomeprazol metaboliseras fullständigt via cytokrom P450 systemet (CYP). Huvuddelen av dess metabolism är beroende av det polymorfa isoenzymet CYP2C19, som katalyserar bildningen av hydroxi- och desmetyl-metaboliterna av esomeprazol. Den återstående delen är beroende av ett annat isoenzym, CYP3A4, vilket bildar esomeprazolsulfon, huvudmetaboliten i plasma.

Eliminering

De farmakokinetiska parametrarna nedan gäller huvudsakligen individer med ett fungerande CYP2C19 enzym, s.k. snabba metaboliserare.

Total plasmaclearance är cirka 17 l/timme efter en singeldos och cirka 9 l/timme efter upprepad dosering. Eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 80 minuter efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Vid dosering 1 gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering.

Esomeprazols huvudmetaboliter har ingen effekt på syrasekretionen. Närmare 80 % av en peroral dos av esomeprazol utsöndras som metaboliter i urinen, resterande i faeces. Mindre än 1 % av moderssubstanten återfinns i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Esomeprazols farmakokinetik har studerats vid doser på upp till 40 mg b.i.d. Ytan under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) ökar efter upprepad dosering av esomeprazol. Denna ökning är dosberoende och resulterar i en mer än dosproportionell ökning i AUC efter upprepad dosering. Detta tids- och dosberoende orsakas av en reduktion av såväl första-passage metabolism som systemisk clearance av esomeprazol, sannolikt orsakad av en hämning av CYP2C19 av esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit.

Speciella patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Ungefär $2,9 \pm 1,5$ % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa katalyseras metabolismen av esomeprazol förmodligen huvudsakligen via CYP3A4. Efter upprepad dosering med 40 mg esomeprazol 1 gång dagligen var medelvärdet för ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ca 100 % högre hos långsamma metaboliserare än hos individer, som har ett fungerande CYP2C19 enzym (snabba metaboliserare). Maximal plasmakoncentration ökade med ca 60 %. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Kön

Efter en singeldos på 40 mg esomeprazol är medelvärdet av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ca 30 % högre hos kvinnor än hos män. Ingen könsskillnad ses efter upprepad dosering. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan försämrats. Metabolismen minskar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan för esomeprazol. Därför bör en maximal dos av 20 mg inte överskridas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumulera vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats i kliniska prövningar. Eftersom njurarna svarar för utsöndringen av esomeprazols metaboliter men inte för eliminationen av modersubstansen, kan en förändring av esomeprazols metabolism inte förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Metabolismen av esomeprazol ändras inte signifikant hos äldre personer (71–80 år gamla).

Pediatrik population

Ungdomar 12–18 år:

Efter upprepad dosering av 20 och 40 mg esomeprazol till ungdomar 12–18 år, var totalexponeringen (AUC) och tid till maximal plasmakoncentration (t_{max}) av läkemedel likvärdiga mellan ungdomar och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Preklinisk data baserad på konventionella studier på säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenisk potential samt toxicitet på reproduktion och utveckling visade inte några speciella risker för människa. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer motsvarande kliniska exponeringsnivåer, och med möjlig relevans för klinisk användning, var följande. Cancerstudier på råttor med racematet har orsakat ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln. Dessa effekter i magsäcken hos råttor orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad syraproduktion, och ses hos råttor vid lång tids administrering av syrasekretionshämmare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Filmdragerade granulatkor:

Granulatkor (sackaros och majsstärkelse)
Etylcellulosa
Magnesiumstearat

Tablettdragering:

Povidon K90
Magnesiumoxid, lätt (E530)

Barriärdragering:

Povidon
Magnesiumoxid, lätt (E530)
Magnesiumstearat

Enterodragering:

Metakrylsyra-etylakrylat copolymer (1:1) dispersion 30 % (innehåller natriumlaurilsulfat och polysorbat 80)

Dietylfthalat

Talk (E553b)

Tablettkärna:

Silikoniserad mikrokristallin cellulosa (mikrokristallin cellulosa och kolloidal vattenfri kiseldioxid)

Starlac (laktosmonohydrat och majsstärkelse)

Copovidon K 28

Makrogol 8 000

Krospovidon

Kiseldioxid kolloidal, vattenfri

Magnesiumstearat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)

Makrogol 8 000

Talk (E553b)

Titandioxid (E171)

Kiseldioxid kolloidal, vattenfri

Röd järnoxid (E172)

Kapselmärkning:

Opacode S-1-17823 svart bläck (innehåller propylenglykol, svart järnoxid (E172), shellack

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

100 dagars hållbarhet efter öppnande.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljus- och fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blister (aluminium/aluminium) eller HDPE-burk (med induktionsförslutning i polypropen och kiselgel som torkmedel).

Förpackningsstorlekar:

7, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 enterotabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning, hantering och destruktion (om lämpligt)

Administrering via ventrikelsond

1. Läggs tablett i en lämplig spruta och dras upp cirka 25 ml vatten och cirka 5 ml luft. För vissa sonder krävs 50 ml vatten för att förhindra att kornen klumpas ihop sig.
2. Skaka sprutan omedelbart i cirka 2 minuter så att tablett dispergeras.
3. Håll sprutan med spetsen uppåtriktad och kontrollera att inte spetsen täppts till.
4. Koppla sprutan med spetsen uppåtriktad till sonden.
5. Skaka sprutan och rikta den med spetsen nedåt. Injicera omedelbart 5–10 ml genom sonden och vänd sprutan uppåt igen (sprutan måste hållas med spetsen uppåtriktad för att undvika tilltäppning).
6. Vänd sprutan med spetsen nedåt och injicera omedelbart ytterligare 5–10 ml genom sonden. Upprepa proceduren tills sprutan har tömts.
7. Dra upp 25 ml vatten och 5 ml luft och upprepa steg 5 för att skölja ner eventuella sediment kvarvarande i sprutan. För vissa sprutor behövs det 50 ml vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

28721 (20 mg), 28722 (40 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 oktober 2011
Datum för den senaste förnyelsen: 29 april 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.7.2020