

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esomeprazol Actavis 20 mg:n enterotabletti
Esomeprazol Actavis 40 mg:n enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 20 mg esomepratsolia (vastaa 21,75 mg esomepratsolimagnesiumdihydraattia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää korkeintaan 5,65 mg sakkaroosia.

Yksi enterotabletti sisältää 40 mg esomepratsolia (vastaa 43,5 mg esomepratsolimagnesiumdihydraattia).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:
Yksi tabletti sisältää korkeintaan 11,3 mg sakkaroosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti.

20 mg: Hennon vaaleanpunainen, ellipsinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti kooltaan 6,55 x 13,6 mm.

40 mg: Vaaleanpunainen, ellipsinmuotoinen, kaksoiskupera kalvopäällysteinen tabletti kooltaan 8,2 x 17 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esomeprazol Actavis -tablettien käyttöaiheet aikuisille:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

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

Helicobacter pylorin häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa ja

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

Tulehduskipulääkkeitä (NSAID) jatkuvasti tarvitsevat potilaat

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

Peptisten haavojen verenvuodon uusiutumisen ehkäisy infuusioidon jatkohoitona.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Esomeprazol Actavis -tablettien käyttöaiheet yli 12-vuotiaille nuorille:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

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

Helicobacter pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito yhdessä antibioottien kanssa

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- erosiivisen refluksesofagiitin hoito
40 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.
Potilaille, joiden esofagiitti ei ole parantunut tai joiden oireet jatkuvat, suositellaan 4 viikkoa kestävää jatkohoitoa.
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi
20 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa.
- gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito
Jos potilaalla ei ole esofagiittia, esomepratsolin vuorokausiannos on 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan 4 viikossa, jatkotutkimukset ovat tarpeen. Kun oireet ovat hävinneet, siirrytään ylläpitohoitoon 20 mg:n vuorokausiannoksella. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 20 mg:n esomepratsoliannosta tarpeen mukaan kerran päivässä. Tulehduskipulääkkeillä (NSAID) hoidetuille potilaille, joilla on maha- ja pohjukaissuolihaavan kehittymisen riski, ei suositella lääkettä, joka perustuu tarvittaessa oireiden ilmaannuttua otettavaan lääkitykseen.

Helicobacter pylorin häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa ja

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

Tulehduskipulääkkeitä (NSAID) jatkuvasti tarvitsevat potilaat

- tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoito:
Tavallinen annos on 20 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa. Hoidon kesto on 4–8 viikkoa.
- tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy riskiryhmän potilailla:
20 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa.

Peptisten haavojen verenvuodon uusiutumisen ehkäisy infuusioidon jatkohoitona.

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

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Suosittelut aloitusannos on 40 mg esomepratsolia kahdesti vuorokaudessa. Annos on sitten sovitettava yksilöllisesti ja hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinisesti on tarpeellista. Saatavissa olevaan

kliiniseen tietoon perustuen suurin osa potilaista on pystytty hoitamaan 80–160 mg:n vuorokausiannoksella. Jos vuorokausiannos on yli 80 mg, se tulee jakaa kahteen erilliseen annokseen.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Vaikea-asteisesta maksan vajaatoiminnasta kärsivien potilaiden kohdalla esomepratsolin 20 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää (ks. kohta 5.2).

Äkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa äkkäitä potilaita hoidettaessa.

Pediatriset potilaat

Yli 12-vuotiaat nuoret

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
40 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.
Potilaille, joiden esofagiitti ei ole parantunut tai joiden oireet jatkuvat, suositellaan 4 viikkoa kestävää jatkohoitoa.
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi
20 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa.
- gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito
Jos potilaalla ei ole esofagiittia, esomepratsolin vuorokausiannos on 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan 4 viikossa, jatkotutkimukset ovat tarpeen. Kun oireet ovat hävinneet, siirrytään ylläpitohoitoon 20 mg:n vuorokausiannoksella.

Helicobacter pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito

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

Annostussuositus:

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

Alle 12-vuotiaat lapset

Esomeprazol Actavis -tabletteja ei saa käyttää alle 12-vuotiaille lapsille. Esomepratsolin lapsille paremmin sopivia valmistemuotoja voi olla saatavilla.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina veden kera. Tabletteja ei saa murskata tai pureskella.

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

Jos potilas ei pysty nielemään, tabletit voidaan sekoittaa hiilihapottomaan veteen ja liuos antaa nenämahaletkun 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 saa käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Pitkäaikainen käyttö

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

Käyttö tarpeen mukaan

Potilaita, jotka käyttävät esomepratsolia tarpeen mukaan, kehoitetaan ottamaan yhteys lääkäriin, mikäli heidän oireidensa luonne muuttuu.

Helicobacter pylori häättö

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

Maha-suolikanavan tulehdukset

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

B12-vitamiinin imeytyminen

Kuten kaikki haponeritystä salpaavat lääkkeet, esomepratsoli voi aiheuttaa hypo- tai aklorhydriaa heikentäen siten B12-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä. Tämä on otettava huomioon pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla, joiden B12-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla B12-vitamiinin imeytyminen on vaarassa heikentyä.

Hypomagnesemia

Vaikea-asteista 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).

Murtumariski

Eriyisesti korkeina annoksina tai pitkään (>1 vuosi) käytettyinä protonipumpun estäjät voivat lievästi lisätä lonkka-, ranne- ja selkärankamurtumien riskiä etenkin iäkkäillä potilailla tai jos muitakin tunnistettuja riskitekijöitä on olemassa. Havainnointitutkimukset osoittavat, että protonipumpun estäjät voivat lisätä yleistä murtumariskiä 10 - 40 %. Osa tästä kasvusta voi selittyä muilla riskitekijöillä. Osteoporoosin riskiryhmään kuuluvia potilaita on hoidettava tämänhetkisten kliinisten ohjeiden mukaisesti ja heidän riittävä D-vitamiinin ja kalsiumin saantinsa on varmistettava.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

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

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Esomepratsolin antoa yhdessä atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviirin ja protonipumpun estäjän samanaikaista käyttöä ei voida välttää, suositellaan tarkkaa kliinistä seuranta ja atatsanaviiriannoksen nostamista 400 mg:aan sekä 100 mg:n ritonaviiriannosta. 20 mg:n esomepratsoliannosta ei saa ylittää.

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

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

Vakavat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs, SCARs)

Esomepratsolihoiton yhteydessä on hyvin harvoin raportoitu vakavia ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsonin oireyhtymää (SJS), toksista epidermaalista nekrolyysiä (TEN) ja yleisoireista eosinofiilista oireyhtymää (DRESS), jotka voivat olla hengenvaarallisia.

Potilaita on informoitava vakavien ihoreaktioiden (EM/SJS/TEN/DRESS) merkeistä ja oireista, ja heidän on käännyttävä lääkäriin puoleen välittömästi, kun he havaitsevat edellä mainittujen haittojen merkkejä tai oireita.

Esomepratsolin käyttö on lopetettava välittömästi vakavien ihoreaktioiden merkkien ja oireiden ilmaantuessa, ja tarvittaessa aloitettava asianmukainen lääkehoito ja potilaan tilaa seurattava tiiviisti. Lääkitystä ei pidä aloittaa uudestaan potilaille, joilla on esiintynyt vakava ihoreaktio (EM/SJS/TEN/DRESS).

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

Apuaineet

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per enterotabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

Sakkarooosi

Lääkevalmiste sisältää sakkarooosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Proteaasin estäjät

Omepratsolilla on raportoitu olevan yhteisvaikutuksia eräiden proteaasin estäjien kanssa. Näiden raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä tärkeyttä ja mekanismia ei aina tunneta. Mahan happamuuden lisääntyminen omepratsolihoitoa aikana saattaa muuttaa proteaasin estäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi on CYP2C19:n estäminen.

Atatsanaviirin ja nelfinaviirin pitoisuuksien plasmassa on raportoitu vähentyneen, kun niitä on annettu samanaikaisesti omepratsolin kanssa. Siksi samanaikaista antoa ei suositella. Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni huomattavasti (AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvot pienivät noin 75 %). Atatsanaviiriannoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirialtistus pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman päivittäistä 20 mg:n omepratsoliannosta. Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 36 - 39 %. Farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8:n keskimääräiset AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvot pienivät 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).

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

Metotreksaatti

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

Takrolimuusi

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

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen on riippuvainen mahan pH:sta

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

CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet

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

Diatsepaami

Kun diatsepaamin (joka on CYP2C19-substraatti) kanssa annettiin samanaikaisesti 30 mg esomepratsolia, diatsepaamin 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-entsyymien estäjiä. Vaihdevuoroisessa tutkimuksessa terveille henkilöille annettu 40 mg:n 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 lääkeainepitoisuuden aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suureni 32 % ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) piteni 31 %, mutta sisapridin huippupitoisuus plasmassa ei suurentunut merkittävästi. Kun sisapridia annettiin yksinään, havaittiin lievästi pidentynyt QT-väli. Annettaessa sisapridia samanaikaisesti esomepratsolin kanssa QT-väli ei 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 hyytyvyyden seuranta suositellaan siksi varfariinin tai muiden kumariinijohdosten ja esomepratsolin yhdistelmähoitoon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä

Klopidogreeli

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

Annettaessa klopidoorelia terveille vapaaehtoisille yhdessä esomepratsolin (20 mg) ja asetyylisalisyylihapon (81 mg) yhdistelmävalmisteen kanssa todettiin klopidoorelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähentyvän lähes 40 % verrattuna pelkän klopidoorelin antoon. ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation maksimaalinen estyminen oli kuitenkin samansuuruisia molemmissa ryhmissä.

Havainnoivissa ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu epä johdonmukaisia tuloksia esomepratsolin farmakokineettisten/farmakodynaamisten yhteisvaikutusten kliinisistä vaikutuksista vakaviin sydän- ja verisuonitapahtumiin. Varmuuden vuoksi esomepratsolin ja klopidoorelin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

Tutkitut lääkevalmisteet, joilla ei ole kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia

Amoksisilliini ja kinidiini

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

Naprokseeni tai rofekoksibi

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

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset esomepratsolin farmakokinetiikkaan

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää estävät lääkevalmisteet

Esomepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n avulla. Annettaessa samanaikaisesti esomepratsolia ja CYP3A4:ää estävää klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsolin ja CYP2C19:ää sekä CYP3A4:ää estävän lääkkeen samanaikainen anto saattaa johtaa yli kaksinkertaiseen esomepratsolialtistukseen verrattuna normaalitilanteeseen.

CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC_τ-arvoa 280 %.

Esomepratsoliannostuksen säätöä näissä tilanteissa ei yleensä tarvita. Annoksen säätäminen on kuitenkin tarpeen potilailla, joilla on vaikea-asteinen maksan vajaatoiminta ja jos kyseessä on pitkäaikainen hoito.

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Lääkeaineet, jotka indusoivat CYP2C19- tai CYP3A4-entsyymejä tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat vähentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa lisäämällä esomepratsolin metabolisoitumista.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esomepratsolin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta. Eomepratsolin raseemisella seoksella epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistumisesta eivät viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin.

Eläintutkimuksissa esomepratsolilla ei ole havaittu olevan alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Raseemisella seoksella tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole saatu viitteitä raskauteen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvista suorista tai epäsuorista haitallisia vaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville.

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

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

Imetys

Ei tiedetä, erittykö esomepratsoli äidinmaitoon. Ei ole riittävästi tietoa esomepratsolin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin. Siksi esomepratsolia ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittavaikutuksia on todettu tai epäilty esiintyneen esomepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksesta. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti esiintymistiheyden mukaan 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).

Elinjärjestelmä	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri- ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia
	Hyvin harvinainen	Agranulosytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Perifeerinen edeema
	Harvinainen	Hyponatremia
	Tuntematon	Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4); vaikeaan hypomagnesemiaan voi liittyä hypokalsemia. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
	Harvinainen	Kiihtymys, sekavuus, masennus
	Hyvin harvinainen	Aggressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Huimaus, tuntohäiriöt, uneliaisuus
	Harvinainen	Makuhäiriöt
Silmät	Harvinainen	Näön hämärtyminen
Kuulo- ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Heitehuimaus

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	Melko harvinainen	Suun kuivuminen
	Harvinainen	Suutulehdus, ruoansulatuskanavan kandidaifektio
	Tuntematon	Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Kohonneet maksan entsyymi-arvot
	Harvinainen	Maksatulehdus, johon saattaa liittyä keltaisuutta
	Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudus	Melko harvinainen	Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	Hiustenlähtö, valoherkkyys
	Hyvin harvinainen	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
	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	Lihashyökkös
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Interstitiaalinfriitti; munuaisten vajaatoimintaa on joissakin potilaissa ilmennyt samanaikaisesti
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-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

Tahallisesta 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. Erityistä 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: Happovaivojen hoitoon tarkoitetut lääkkeet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02B C05

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

Vaikutusmekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H^+K^+ -ATPaasi-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 % mitattuna 6 – 7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta viidentenä hoitopäivänä.

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 potilaista, vähintään 12 tunnin ajan 54 %:lla potilaista 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 potilaista 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 häätöhoidon jälkeen edellytä hoidon jakamista millään haponeritystä estävällä lääkkeellä.

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

Haponeritystä estäviä lääkevalmisteita käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA-pitoisuus suurenee mahalaukun happamuuden

vähentymisen seurauksena. Suurentunut CgA saattaa vääristää neuroendokriinisiä kasvaimia selvittävien tutkimusten tuloksia.

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

Pitkäaikaishoito esomepratsolilla on niin lapsi- kuin aikuispotilailla nostanut ECL-solujen määrää. Muutos johtuu mahdollisesti seerumin suurentuneesta gastriinipitoisuudesta. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

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

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

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

Kliininen teho

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

Pediatriset potilaat

Tutkittaessa gastroesofageaalista refluksisairautta sairastavia pediatria potilaita (<1 - 17-vuotiaat), joille annettiin pitkäkestoisesti protonipumpun estäjiä, havaittiin, että 61 %:lle lapsista kehittyi lievää ECL-solujen hyperplasiaa, jonka kliinistä merkitystä ei tunneta. Atrofista gastriittia tai karsinoidikasvaimia ei kehittynyt.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Esomepratsoli ei kestä happoa, ja siksi se annetaan suun kautta enteropäälysteisinä 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 plasman proteiineihin 97-prosenttisesti.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu aina annokseen 40 mg kahdesti vuorokaudessa saakka. Plasman lääkeainepitoisuuden aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suurenee toistuvien esomepratsoliannosten jälkeen. Suureneminen on annosriippuvaista, 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.

Erityispopulaatioryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 2,9±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 lääkeainepitoisuuden aikakäyrän alle jäävä pinta-ala oli heillä keskimäärin 100 % suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa kohosi noin 60 %:lla. Löydöksillä ei ole merkitystä esomepratsolin annostukseen.

Sukupuoli

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

Maksan vajaatoiminta

Esomepratsolin metabolia voi heikentyä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Metabolia hidastuu vaikea-asteisessa maksan vajaatoiminnassa, ja tällöin esomepratsolin plasman lääkeainepitoisuuden aikakäyrän alle jäävä pinta-ala kaksinkertaistuu. Vaikea-asteisessa vajaatoiminnassa 20 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää. Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumista ipumusta, kun sitä käytetään kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

12 - 18-vuotiaat nuoret:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, karsinogeenisuutta 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 haitoilla voi olla kliinistä merkitystä: Rotilla raseemista seosta käyttäen tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisen aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta, ja niitä havaitaan rotilla, joille on annettu haponerityksen estäjiä pitkään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Rakeet:

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)

Talkki

Trietyylisitraatti

Hypromelloosi 3cPS

Sokeripallot

Magnesiumstearaatti

Hydroksipropyyliselluloosa

Glyserolimonostearaatti 40-55

Polysorbaatti 80

Tabletin ydin:

Mikrokiteinen selluloosa

Povidoni K29/32

Makrogoli 6000

Krospovidoni, tyyppi A

Natriumstearyylifumaraatti

Tabletin päällyste:

Hypromelloosi

Titaanidioksidi (E 171)

Makrogoli/PEG 400

Punainen rautaoksidi (E172)

Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

[Vain pullot]: Pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen: 6 kuukautta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

HDPE-pullo, jossa on kuivausaine, suljettu PP-korkilla (kierrekorkki).
Pakkauskoot: 30, 100, 250 tai 500 tablettia

Alumiini-PVC/PVDC- tai OPA/alumiini/PVC-alumiini-läpipainopakkaukset
Pakkauskoot: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 tai 140 tablettia

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Anto nenä-mahaletkun kautta

1. Laita tabletti sopivankokoiseen ruiskuun ja täytä ruisku noin 25 ml:lla vettä ja noin 5 ml:lla ilmaa. Joitakin nenä-mahaletkuja käytettäessä tabletti on liuotettava 50 ml:aan vettä, jotta rakeet eivät tuki letkua.
2. Ravistele ruiskua välittömästi, kunnes tabletti on liennut.
3. Käännä ruiskun kärki ylöspäin ja tarkista, ettei kärki ole tukkeutunut.
4. Kytke ruisku nenä-mahaletkuun ruisku edelleen yllä kuvatussa asennossa.
5. Ravistele ruiskua ja käännä sen kärki alaspäin. Ruiskuta välittömästi 5–10 ml liuosta letkuun. Käännä ruisku toisinpäin ja ravista jälleen (ruiskua on pidettävä kärki ylöspäin, jotta kärki ei pääse tukkeutumaan).
6. Käännä ruiskun kärki alaspäin ja injisoi välittömästi toiset 5–10 ml liuosta nenä-mahaletkuun. Toista edellä kuvatut vaiheet kunnes ruisku on tyhjä.
7. Täytä ruisku 25 ml:lla vettä ja 5 ml:lla ilmaa ja toista vaihe 5, jos ruiskuun jää sakkaa. Joitakin nenä-mahaletkuja varten vettä tarvitaan 50 ml.

Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjordur
Islanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

30281 (20 mg), 30282 (40 mg)

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 7.2.2013
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10.1.2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17.7.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazol Actavis 20 mg enterotablett
Esomeprazol Actavis 40 mg enterotablett

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En enterotablett innehåller 20 mg esomeprazol (motsvarar 21,75 mg esomeprazolmagnesiumdihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller högst 5,65 mg sackaros.

En enterotablett innehåller 40 mg esomeprazol (motsvarar 43,5 mg esomeprazolmagnesiumdihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

Varje tablett innehåller högst 11,3 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterotablett.

20 mg: Ljusrosa, elliptisk, bikonvex och filmdragerad tablett med en storlek på 6,55 x 13,6 mm.

40 mg: Ljusrosa, elliptisk, bikonvex och filmdragerad tablett med en storlek på 8,2 x 17 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazol Actavis tabletter är indicerade hos vuxna:

För gastroesofagal refluxsjukdom (GERD).

- behandling av erosiv refluxesofagit
- långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit
- symtomatisk behandling av gastroesofagal refluxsjukdom.

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

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

Patienter i behov av kontinuerlig NSAID-behandling för

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

Långvarig behandling efter inledande intravenös behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Esomeprazol Actavis tabletter är indicerade hos ungdomar från 12 års ålder:

För gastroesofagal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit
- symtomatisk behandling av gastroesofagal refluxsjukdom.

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Gastroesofagal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit 40 mg
esomeprazol 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 esomeprazol 1 gång dagligen.
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)
20 mg per dygn till patienter som inte har esofagit. Om symtomen kvarstår efter 4 veckors behandling, krävs vidare utredning. När symtomen försvunnit övergår till underhållsbehandling med 20 mg per dygn. Återkommande symtom kan alternativt behandlas med vid-behovsdoseringen 20 mg en gång dagligen. 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 hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori*
- förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter med ulkussjukdom förknippad med *Helicobacter pylori*.
20 mg esomeprazol, 1 g amoxicillin och 500 mg klaritromycin 2 gånger dagligen under 7 dagar.

Vid kontinuerlig NSAID-behandling

- läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår:
En vanlig dos är 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen. Behandlingens längd är 4–8 veckor.
- förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter:
20 mg esomeprazol 1 gång dagligen.

Långvarig behandling efter inledande intravenös behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår

40 mg esomeprazol 1 gång dagligen i 4 veckor efter inledande intravenös behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Den rekommenderade startdosen är 40 mg esomeprazol 2 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 mg esomeprazol dagligen. Doser som överstiger 80 mg dagligen bör delas och ges som två deldoser per dag.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

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 på 20 mg inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Ungdomar från 12 års ålder

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit
40 mg esomeprazol 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 esomeprazol 1 gång dagligen.
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)
20 mg dagligen till patienter, som ej har esofagit. Om symtomen kvarstår efter 4 veckors behandling, krävs vidare utredning. När symtomen försvunnit övergår till underhållsbehandling med 20 mg per dygn.

Behandling av duodenalsår orsakade av Helicobacter pylori

Vid val av lämplig kombinationsbehandling ska hänsyn tas till officiella nationella, regionala och lokala riktlinjer för bakterieresistens, behandlingstid (vanligen 7 dagar, men ibland upp till 14 dagar) och lämplig användning av antibakteriella medel. Behandlingen ska övervakas av en specialist.

Rekommenderad dosering:

Vikt	Dosering
30–40 kg	I kombination med två antibiotika: esomeprazol 20 mg, amoxicillin 750 mg och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt; alla administreras samtidigt, två gånger dagligen och i en veckas tid.
> 40 kg	I kombination med två antibiotika: esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg; alla administreras samtidigt, två gånger dagligen och i en veckas tid.

Barn under 12 år

Esomeprazol Actavis tabletter får inte användas av barn under 12 år. Det kan finnas mer lämpliga läkemedelsformer med esomeprazol för barn.

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas hela tillsammans med vatten. Tabletterna får varken krossas eller tuggas på.

För patienter med sväljsvårigheter kan tabletterna suspenderas i ½ glas vatten (ej kolsyrat). Ingen annan vätska får användas, eftersom den magsaftresistent drageringen kan lösas upp. Rör om tills tabletten lösts upp och drick vätskan, inklusive granulatkornen, inom 30 minuter. Skölj sedan glaset

med ½ glas vatten och drick detta sköljvatten. Granulatkornen i lösningen får inte tuggas på eller krossas.

Till patienter som inte alls kan svälja, kan tablettorna suspenderas i vatten (ej kolsyrat) och ges via ventrikelsond. Det är viktigt att man har testat sprutans och sondens lämplighet. För närmare anvisningar gällande iordningställande och administrering, 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 får inte användas samtidigt med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om patienten uppvisar några alarmerande symtom (t.ex. markant oavsiktlig viktminskning, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) och ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats, ska malignitet uteslutas, eftersom en behandling med esomeprazol kan lindra symtomen och därmed fördröja diagnosen.

Långtidsbehandling

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

Vid-behovsbehandling

Patienter, som ordinerats esomeprazol vid behov ska uppmanas kontakta läkare om symtomens karaktär förändras.

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Vid behandling med esomeprazol för eradikering av *Helicobacter pylori* ska möjliga 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 hos patienter som samtidigt tar andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. cisaprid).

Gastrointestinala infektioner

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

Upptag av vitamin B12

Liksom alla syrahämmande läkemedel, kan också esomeprazol orsaka hypo- eller aklorhydri och på så vis minska upptaget av vitamin B12 (cyanokobalamin). 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 (PPI), såsom esomeprazol, i minst tre månader och i de flesta fall i ett års tid. Allvarliga tecken på hypomagnesemi, såsom trötthet, delirium, tetani, kramper, svindel och ventrikulära arytmier kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. I de flesta fall korrigeras hypomagnesemin efter substitutionsbehandling med magnesium och genom ett avbrytande av 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 regelbundet 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. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den generella frakturrisken 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 säkerställas.

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/sjukvårdspersonalen ska överväga att sätta ut esomeprazol. SCLE i samband med någon tidigare behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för denna biverkning i samband med andra protonpumpshämmare.

Kombination med andra läkemedel

En 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. En esomeprazoldos på 20 mg får inte överskridas.

Esomeprazol är en CYP2C19-hämmare. När behandling med esomeprazol påbörjas eller avslutas ska risken för interaktioner med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion mellan klopidogrel och omeprazol har observerats (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av denna interaktion är oviss. För säkerhets skull ska samtidig användning av esomeprazol och klopidogrel undvikas.

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

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) som erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med esomeprazolbehandling.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på de allvarliga hudreaktionerna EM/SJS/TEN/DRESS och ska rådfråga läkare omedelbart när indikativa tecken och symtom observeras.

Esomeprazol ska omedelbart sättas ut vid tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och ytterligare medicinsk vård/noggrann övervakning ska tillhandahållas efter behov. Behandlingen ska inte återupptas till patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

Inverkan på laboratorieundersökningar

En ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska en behandling med Esomeprazol Actavis tillfälligtvis 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 protonpumpshämmaren avbröts.

Hjälpämne

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) per enterotablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Sackaros

Dessa läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda dessa läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

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 en hämning av CYP2C19.

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

För saquinavir (administrerat samtidigt med ritonavir) har ökade nivåer i plasma (80–100 %) rapporterats vid samtidig omeprazolbehandling (40 mg en gång dagligen). Behandling med omeprazol 20 mg en gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för darunavir (med samtidigt ritonavir) och amprenavir (med samtidigt ritonavir). En behandling med esomeprazol 20 mg en gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för amprenavir (med eller utan samtidigt ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg en gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för lopinavir (med samtidigt ritonavir).

Metotrexat

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

Takrolimus

Samtidig administrering av esomeprazol och takrolimus har rapporterats öka nivåerna av takrolimus i serum. En effektiverad 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 absorption beroende på pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorptionen 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. Dock skall försiktighet utövas när

esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Monitoreringen av den terapeutiska läkemedelshalten 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 andra läkemedel, som också metaboliseras via CYP2C19, t.ex. diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin, kan koncentrationen av dessa läkemedel i plasma öka och en dossänkning kan behövas. Detta ska särskilt beaktas när esomeprazol förskrivs som vid-behovsbehandling.

Diazepam

Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol ledde till 45 % minskning av clearance av CYP2C19-substratet 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 en behandling med esomeprazol påbörjas eller sätts ut.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg en gång dagligen) ökade C_{max} och AUC_τ med 15 % respektive 41 %.

Cilostazol

Omeprazol så väl som esomeprazol fungerar som hämmare av CYP2C19. Då doser på 40 mg gavs till friska försökspersoner i en cross-over studie ökade omeprazol C_{max} och AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 %, och C_{max} och AUC för 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 ökning på 32 % av den totala exponeringen (AUC) och en förlängning på 31 % av halveringstiden (t_{1/2}), men den maximala plasmanivån av cisaprid ökade inte i betydande grad. 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

Då 40 mg esomeprazol i en klinisk studie administrerades till patienter som behandlades med warfarin, förblev koagulationstiderna hos dessa patienter inom godkända gränser. Efter marknadsintroduktion har ett fåtal isolerade fall av förhöjt INR med klinisk betydelse rapporterats vid samtidig behandling. Kontroll av koaguleringsvärden rekommenderas om behandling med esomeprazol påbörjas eller avbryts 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 en minskad maximal hämning av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 14 %.

När klopidogrel gavs tillsammans med en fast kombinationsdos av esomeprazol (20 mg) och acetylsalicylsyra (81 mg) i en studie på friska försökspersoner minskades exponeringen för klopidogrels aktiva metabolit med nästan 40 % jämfört med enbart klopidogrel. Den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation 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 mer allvarliga kardiovaskulära händelser. För säkerhets skull ska samtidig användning av klopidogrel undvikas.

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevanta interaktioner

Amoxicillin och kinidin

Inga kliniskt relevanta effekter av esomeprazol på farmakokinetiken hos amoxicillin eller kinidin har identifierats.

Naproxen eller rofecoxib

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

Effekten av andra läkemedel 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 två gånger dagligen) resulterade i att exponeringen (AUC) för esomeprazol dubblerades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av exponeringen för esomeprazol.

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 krävs dock hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion samt 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 esomeprazolnivå i serum genom en ökning av metabolismen av esomeprazol.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data beträffande användning av esomeprazol i samband med graviditet är otillräckliga. Epidemiologiska studiedata 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 vid förskrivning till gravida kvinnor.

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av esomeprazol.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

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

Fertilitet

Djurstudier där den racemiska blandningen av omeprazol getts som oral administrering har inte visat några effekter med avseende på fertiliteten.

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 dessa symtom förekommer, ska patienten inte köra bil eller använda maskiner som kräver skärpt uppmärksamhet.

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 marknadsintroduktion). Dessutom är säkerhetsprofilen likartad för olika läkemedelsformer, indikationer, åldersgrupper och patientpopulationer. Inga dosrelaterade biverkningar har identifierats.

Sammanfattning över biverkningar

Följande misstänkta eller identifierade biverkningar har rapporterats i de kliniska prövningarna med esomeprazol samt efter marknadsintroduktion. Ingen av dessa har befunnits vara dosrelaterade. Biverkningarna har klassificerats efter frekvens på följande vis: mycket vanliga ($\geq 1/10$), 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	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktiska reaktioner/chock
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perifert ödem
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4); svår hypomagnesemi kan korrelera med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggressivitet, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, parestesier, dåsigheit
	Sällsynta	Dysgeusi
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasmer
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, diarré, flatulens, illamående/kräkningar, (godartade) funduskörtelpolyper
	Mindre vanliga	Muntorrhet
	Sällsynta	Stomatit, gastrointestinal candidiasis
	Ingen känd frekvens	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjda leverenzymvärden
	Sällsynta	Hepatit, möjligen med ikterus
	Mycket sällsynta	Leverinsufficiens, encefalopati

		hos patienter med leversjukdom
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, urtikaria
	Sällsynta	Håravfall, ljuskänslighet
	Mycket sällsynta	<i>Erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrome, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	Ingen känd frekvens	Subakut kutan <i>lupus erythematosus</i> (se avsnitt 4.4).
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit, njurinsufficiens har i vissa fall förekommit samtidigt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Allmän sjukdomskänsla, ökad svettning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi.

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenheten av avsiktlig överdosering är mycket begränsad. Symtom som beskrivits i samband med en dos på 280 mg är gastrointestinala symtom och svaghetskänsla. Singeldoser på 80 mg esomeprazol har tolererats utan negativa följder. Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad proteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys. Som vid all annan överdosering ska behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder ska vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrelaterade symtom, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC05

S-isomeren av omeprazol, esomeprazol, dämpar syrasekretionen i ventrikeln genom en specifik, målstyrd verkningsmekanism. Läkemedlet är en specifik hämmare av syrapumpen i parietalcellerna. Såväl R- som S-isomeren av omeprazol har likartad farmakodynamisk aktivitet.

Verkningsmekanism

Esomeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellernas sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H^+K^+-ATP as, d.v.s. syrapumpen. Läkemedlet ger en hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion.

Farmakodynamiska effekter

Effekten sätter in inom en timme efter peroral dosering av esomeprazol 20 mg eller 40 mg. Vid upprepad administrering av 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen under 5 dagar minskas den maximala syraproduktionen efter pentagastrinstimulering med i genomsnitt 90 %, uppmätt 6–7 timmar efter dosering på dag 5.

Efter peroral dosering av 20 mg eller 40 mg esomeprazol i 5 dagar hos patienter med symtomatisk GERD var det intragastriska pH-värdet över 4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar av en 24 timmars period. Andelen patienter hos vilka ett intragastriskt pH på över 4 bibehölls i minst 8, 12 respektive 16 timmar var 76 %, 54 % respektive 24 % för esomeprazol 20 mg. Motsvarande siffror för esomeprazol 40 mg är 97 %, 92 % respektive 56 %.

Ett samband mellan syrasekretionshämmning och exponering har påvisats med AUC som surrogatparameter för koncentration i plasma.

En läkning av refluxesofagit uppnås hos ca 78 % av patienterna inom 4 veckor med esomeprazol 40 mg och hos ca 93 % efter 8 veckor.

Med en veckas behandling med esomeprazol 20 mg två 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 effektiv sårhäkning och symptomfrihet vid okomplicerade duodenalsår efter 1 veckas eradikeringsbehandling.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad klinisk studie randomiserades patienter med endoskopiskt verifierade blödande peptiska sår, klassificerade som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (9 %, 43 %, 38 % respektive 10 %) till att få esomeprazol infusionsvätska, lösning (n = 375) eller placebo (n = 389). Efter endoskopiskt konstaterad hemostas fick patienterna antingen 80 mg esomeprazol som en intravenös infusion under 30 minuter följt av en kontinuerlig infusion på 8 mg per timme, eller placebo under 72 timmar. Efter den inledande 72-timmarsperioden fick alla patienter open-label 40 mg esomeprazol oralt i 27 dagar för syrahämning. Förekomsten av återblödning 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 återblödning i gruppen som behandlats med esopremazol jämfört med placebogruppen 7,7 % jämfört med 13,6 %.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrinhalten 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 en behandling med protonpumpshämmare (PPI) ska avbrytas senast 5 dagar och högst 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. Dessa fynd 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 följd av uttalad hämning av syrasekretionen. De är godartade och synes vara reversibla.

En minskad surhetsgrad i magen oavsett orsak (inklusive användning av protonpumpshämmare) ökar mängden gastrointestinala bakterier som normalt finns i mage och 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*.

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

Klinisk effekt

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

Pediatrik population

I en studie gällande pediatrika patienter med GERD (i åldern < 1–17 år) gavs långtidsbehandling med protonpumpshämmare. I denna studie observerades att 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. Inversionen till R-isomeren *in vivo* är negligerbar. Absorptionen av esomeprazol är snabb och maximal plasmanivå uppnås cirka 1–2 timmar efter dos. Den absoluta biotillgängligheten är 64 % efter en singeldos på 40 mg och ökar till 89 % efter upprepad dosering en gång dagligen. Motsvarande siffror för 20 mg esomeprazol är 50 % respektive 68 %. Samtidigt intag av föda både minskar och fördröjer absorptionen av esomeprazol, men har ingen signifikant inverkan på esomeprazols effekt på det intragastriska pH-värdet.

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 metabolismen är beroende av det polymorfa isoenzymet CYP2C19, som katalyserar bildningen av hydroxi- och desmetylmeteroliter av esomeprazol. Den återstående delen är beroende av ett annat specifikt isoenzym, CYP3A4, vilket svarar för uppkomsten av esomeprazolsulfon, d.v.s. huvudmetaboliten i plasma.

Eliminering

Följande farmakokinetiska parametrar 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 1,3 timmar efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Vid dosering 1 gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tecken på tendens till ackumulering.

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Esomeprazols farmakokinetik har studerats vid doser på upp till 40 mg två gånger dagligen. 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, vilket i sin tur sannolikt orsakas av en hämning av CYP2C19 orsakad 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 av 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 i medeltal ca 60 %. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Kön

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

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan försämrats. Metabolismen minskas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av AUC för esomeprazol. Därför bör en maximal dos på 20 mg inte överskridas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumuleras 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, förväntas ingen förändring av esomeprazols metabolism hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

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

Pediatrisk population

Ungdomar 12–18 år

Efter upprepad dosering av 20 mg och 40 mg esomeprazol till ungdomar i åldern 12–18 år var totalexponeringen (AUC) och tiden till maximal plasmakoncentration (t_{max}) likvärdiga med motsvarande värden hos vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Följande biverkningar har inte observerades i kliniska studier, men de har setts hos försöksdjur vid exponeringsnivåer motsvarande kliniska exponeringsnivåer, och kan därför vara av möjlig relevans för klinisk användning: 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

Granulat:

Metakrylsyra-etylakrylat-kopolymer (1:1)
Talk
Trietylcitrat
Hypromellos 3cPS
Sockersfärer
Magnesiumstearat
Hydroxipropylcellulosa
Glycerolmonostearat 40–55
Polysorbat 80.

Tablettkärna:

Mikrokristallin cellulosa
Povidon K29/32
Makrogol 6000
Krospovidon, typ A
Natriumstearylfumarat.

Dragering:

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Makrogol/PEG 400
Röd järnoxid (E172)
Gul järnoxid (E172).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

[Gäller endast tablettburkar]: Hållbarhet efter första öppnandet: 6 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Burkar av HDPE försedda med torkmedel och förslutna med (skruv)lock av PP.
Förpackningsstorlekar: 30, 100, 250 och 500 tabletter.

Bliester av aluminium-PVC/PVDC eller OPA/aluminium/PVC-aluminium.
Förpackningsstorlekar: 7,14, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 och 140 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Administrering via ventrikelsond

1. Lägg tablett i en lämplig spruta och dra upp cirka 25 ml vatten och cirka 5 ml luft. För vissa sonder krävs 50 ml vatten för att förhindra att granulatkornen klumpar ihop sig och täpper slangen.
2. Skaka omedelbart sprutan tills tablett har dispergerats
3. Håll sprutan med spetsen uppåtriktad och kontrollera att inte spetsen täppts till

4. Koppla sprutan med spetsen uppåtriktad till ventrikelsonden
5. Skaka sprutan och rikta den med spetsen nedåt. Injicera 5 - 10 ml genom sonden och vänd sprutan uppåt igen samt skaka (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. För vissa sonder behövs det 50 ml vatten.

Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.
Dalshraun 1
220 Hafnarfjörður
Island

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30281 (20 mg), 30282 (40 mg)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 7.2.2013

Datum för den senaste förnyelsen: 10.1.2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

17.7.2023