

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esomeprazol Krka 20 mg kovat enterokapselit
Esomeprazol Krka 40 mg kovat enterokapselit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Esomeprazol Krka 20 mg kovat enterokapselit

Yksi kova enterokapseli sisältää 20 mg esomepratsolia (magnesiumdihydraattina).

Esomeprazol Krka 40 mg kovat enterokapselit

Yksi kova enterokapseli sisältää 40 mg esomepratsolia (magnesiumdihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

	20 mg enterokapselit	40 mg enterokapselit
sakkaroosi	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli

20 mg:

Kapselin runko- ja hattuosa ovat hennon vaaleanpunaisia. Kapseli sisältää valkoisia tai melkein valkoisia rakeita.

40 mg:

Kapselin runko- ja hattuosa ovat vaaleanpunaisia. Kapseli sisältää valkoisia tai melkein valkoisia rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esomeprazol Krka -enterokapselien käyttöaiheet aikuisilla ovat:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus

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

Yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa *Helicobacter pylori* -infektion häätöhoitoon sekä

- *Helicobacter pylori* -infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan hoito
- peptisen haavataudin uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on *Helicobacter pylori* -infektioon liittyviä haavaumia

Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa (NSAID) tarvitsevat potilaat

- tulehduskipulääkehoitoon liittyvien mahahaavojen hoito
- tulehduskipulääkehoitoon liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy riskipotilailla

Jatkohoito peptisen haavataudin vuodon uusiutumisen ehkäisyyn laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän hoito

Esomeprazol Krka -enterokapselien käyttöaiheet 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla nuorilla ovat:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus

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

***Helicobacter pylori* aiheuttaman pohjukaisuoilihaavan hoito yhdessä antibioottien kanssa**

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Gastroesofageaalinen refluksisairaus

- *Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito*
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.
4 viikon jatkohoitoa suositellaan, jos potilaan esofagiitti ei ole parantunut tai taudin oireet jatkuvat.
- *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 4 viikossa, potilaalle tulee tehdä jatkotutkimuksia. Kun oireet ovat hävinneet, ylläpitohoitoon voidaan siirtyä 20 mg:n vuorokausiannoksella. Vaihtoehtoisesti voidaan käyttää 20 mg:n annosta tarpeen mukaan kerran päivässä. Tulehduskipulääkkeillä (NSAID) hoidetuille potilaille, joilla on maha- ja pohjukaissuolihaavan kehittymisen vaara, ei suositella lääkettä, joka pohjautuu tarvittaessa oireiden ilmaannuttua otettavaan lääkitykseen.

***Helicobacter pylori* -häätö yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa, sekä**

- *Helicobacter pylori* -infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan parantaminen
- *Peptisten haavojen uusiutumisen ehkäisy potilailla, joilla on Helicobacter pylori* -infektioon liittyvä ulkustauti
Esomeprazol Krka 20 mg yhdessä 1 g amoksisilliinin ja 500 mg klaritromysiinin kanssa, joita kaikkia otetaan kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan.

Tulehduskipulääkkeitä (NSAID) jatkuvasti tarvitseville potilaille

- *Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoito*
Tavanomainen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Hoito kestää 4-8 viikkoa.
- *Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisy riskiryhmän potilailla*
20 mg kerran vuorokaudessa.

Jatkohoito peptisen haavataudin vuodon uusiutumisen ehkäisyyn laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen

40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan peptisen haavataudin vuodon uusiutumisen ehkäisyyn laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen.

Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Suositeltu aloitusannos on Esomeprazol Krka 40 mg kahdesti vuorokaudessa. Annos tulisi sovittaa yksilöllisesti ja hoitoa tulisi jatkaa niin kauan kuin kliinisesti on tarpeellista. Saatavissa olevaan kliiniseen tietoon perustuen suurin osa potilaista on pystytty hoitamaan 80–160 mg esomepratsolin vuorokausiannoksella. Yli 80 mg vuorokausiannos tulee jakaa ja annostella kahdesti vuorokaudessa.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

Pediatriset potilaat

12-vuotiaat ja sitä vanhemmat nuoret:

Gastroesofageaalinen refluksisairaus

- Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.
4 viikon jatkohoitoa suositellaan, jos potilaan esofagiitti ei ole parantunut tai taudin oireet jatkuvat.
- 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 4 viikossa, potilaalle tulee tehdä jatkotutkimuksia. Kun oireet ovat hävinneet, ylläpitohoitoon voidaan siirtyä 20 mg:n vuorokausiannoksella.

***Helicobacter Pylorin* aiheuttaman pohjukaisuo-lihaavan hoito**

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

Annostussuositus:

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

Alle 12-vuotiaat lapset

Esomeprazol Krka -enterokapseleita ei tule antaa alle 12-vuotiaille lapsille, koska sen käytöstä alle 12-vuotiaille lapsille ei ole kokemusta.

Antotapa

Kapselit on nieltävä kokonaisina ja otettava pienen vesimäärän kanssa. Kapseleita ei saa pureskella tai murskata.

Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, kapselit voidaan myös avata ja rakeet sekoittaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää, sillä enteropäälyste saattaa liueta niihin. Juo vesi, johon rakeet on sekoitettu, heti tai 30 minuutin kuluessa. Huuhtelee lasi puolella lasillisella vettä ja juo huuhteluneste. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilas ei pysty nielemään, kapselit voidaan sekoittaa hiilihapottomaan veteen ja antaa nenä-mahaletkun (koko ≥ 16 Ch) kautta (ks. kohta 6.6).

Älä niele muovipurkissa olevaa kuivatuskapselia.

4.3 Vasta-aiheet

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

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla esiintyy mitä tahansa hälyttäviä oireita (esim. merkitsevää ei-suunniteltua painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksenuksia tai veriulosteita) tai potilaalla epäillään tai todetaan mahahaava, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, sillä Esomeprazol Krka -hoito voi lievittää oireita ja viivyttää diagnoosia.

Pitkäaikaishoito

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

Käyttö tarpeen mukaan

Potilaita, jotka käyttävät hoitoa tarpeen mukaan, on kehoitettava ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heidän oireidensa luonne muuttuu.

Helicobacter pylori -infektion häätö

Kun esomepratsolia määrätään *Helicobacter pylori* -infektion häätöhoitoon, vaikuttavan aineen mahdolliset interaktiot kolmoishoidon kaikkien lääkeaineiden kanssa on otettava huomioon. Klaritromysiini on voimakas CYP3A4-estäjä, joten sen vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset on otettava huomioon, jos potilas käyttää kolmoishoitoa yhdessä muiden CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkkeiden kuten sisapridin kanssa.

Gastrointestinaaliset infektiot

Hoito protonipumpun estäjillä voi hiukan lisätä vaaraa sairastua ruoansulatuskanavan infektioiden, kuten *Salmonella*- ja *Campylobacter*-bakteerin aiheuttamiin infektioiden (ks. kohta 5.1).

B12-vitamiinin imeytyminen

Muiden mahahapon muodostusta estävien lääkkeiden tavoin esomepratsoli saattaa vähentää B12-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä hypotai aklorhydrian vuoksi. Tämä on otettava

huomioon potilailla, joiden elimistön B12-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla on riskitekijöitä, jotka voivat vähentää B12-vitamiinin imeytymistä pitkäaikaishoidossa.

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita hoidettiin protonipumpun estäjillä, kuten esomepratsolilla, vähintään kolmen kuukauden ja useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Potilailla saattaa esiintyä vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, tetaniaa, deliriumia, kouristuksia, heitehuimausta ja kammiotakykardiaa, mutta oireet voivat alkaa vaivihkaa ja jäädä huomioimatta. Useimmilla potilailla hypomagnesemia parani magnesiumkorvaushoidon ja protonipumpun estäjän lopettamisen jälkeen.

Jos potilaan hoidon arvioidaan kestävän pitkään, tai jos protonipumpun estäjiä käytetään samanaikaisesti digoksiinin tai hypomagnesemiaa mahdollisesti aiheuttavien lääkeaineiden (esim. diureettien) kanssa, hoitohenkilökunnan tulee harkita magnesiumpitoisuuden määrittäystä ennen protonipumpun estäjien aloittamista ja säännöllisesti hoidon aikana.

Murtumariski

Protonipumpun estäjät, etenkin suurina annoksina ja pitkään käytettyinä (yli vuosi), saattavat hieman suurentaa lonkka-, ranne- ja selkärankamurtumien riskiä erityisesti iäkkäillä ja potilailla, joilla on muita tunnettuja riskitekijöitä. Havainnointitutkimusten perusteella murtuminen kokonaisriskiä protonipumpun estäjiä käytettäessä suurenee 10–40 %. Muut riskitekijät voivat olla osasyynä riskin suurenemiseen. Potilaita, joilla on osteoporoosin riski, on hoidettava voimassa olevien kliinisten ohjeiden mukaan ja heidän kalsiumin ja D-vitamiinin riittävästä saannista on huolehdittava.

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 Esomeprazol Krka-valmisteen käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Käyttö yhdessä muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Kun esomepratsolia määrätään otettavaksi tarpeen mukaan, muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vaikutukset esomepratsolin pitoisuuksien vaihteluun plasmassa on otettava huomioon (ks. kohta 4.5).

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

Esomepratsolihoitoon 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).

Vaikutus laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi Esomeprazol Krka -hoito 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.

Sakkarooosi

Esomeprazol Krka sisältää sakkarooisia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Proteaasi-inhibiittorit

Omepratsolilla on raportoitu olevan yhteisvaikutuksia eräiden proteaasimestäjäiden kanssa. Näiden raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä tärkeyttä ja mekanismeista ei aina ole tiedossa. Mahan pH:n suureneminen omepratsolihoidon aikana saattaa muuttaa proteaasin estäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi on CYP2C19:n estäminen. Atatsanaviirilla ja nelfinaviirillä on raportoitu vähentyneitä pitoisuuksia seerumissa, kun niitä on annettu samanaikaisesti omepratsolin kanssa ja siksi samanaikaista annostelua ei suositella. Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni huomattavasti (AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvot pienenevät noin 75 %). Atatsanaviiriannoksen suurentaminen 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman 20 mg:n omepratsoliannosta kerran päivässä. Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 36–39 % ja farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8:n keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 75–92 %. Omepratsolin ja esomepratsolin samanlaisista farmakodynaamisista vaikutuksista ja farmakokineettisistä ominaisuuksista johtuen esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4) ja esomepratsolin ja nelfinaviirin samanaikainen annostelu on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

Kohonneita sakinaviirin (samanaikaisesti ritonaviirin kanssa annettaessa) plasmapitoisuuksia (80 - 100 %) on raportoitu annettaessa omepratsolia (40 mg päivittäin) samanaikaisesti. 20 mg:n päivittäisellä omepratsoliannoksella ei ollut vaikutusta darunaviiri- (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna) ja amprenaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). 20 mg:n päivittäisellä esomepratsoliannoksella ei ollut vaikutusta amprenaviiri-altistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiriä). 40 mg:n päivittäisellä omepratsoliannoksella ei ollut vaikutusta lopinaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna).

Metotreksaatti

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

Takrolimuusi

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

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen on riippuvainen mahan pH:sta

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

CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkkeet

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

Diatsepaami

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

Fenytoiini

Kun 40 mg esomepratsolia annettiin epilepsiapotilaille samanaikaisesti fenytoiinin kanssa, 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_t -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_{Carvoa} 26 %. Silostatsolin yhden aktiivisen metaboliitin C_{\max} suureni 29 % ja AUC 69 %.

Sisapridi

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

Varfariini

Kun 40 mg esomepratsolia annettiin kliinisessä tutkimuksessa varfariinihoitoa saaville potilaille, hyytymisajat pysyivät sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tällaisen samanaikaisen lääkehoidon yhteydessä raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkitseviä INR-lukemien kohoamisia. Veren hyytymisajan seuranta suositellaan, kun esomepratsolihoito aloitetaan ja lopetetaan varfariinin tai muiden kumariinijohdosten hoitojen aikana.

Klopidogreeli

Terveille vapaaehtoisille tehdyissä tutkimuksissa on osoitettu farmakokineettinen (PK) / farmakodynaaminen (PD) yhteisvaikutus klopidogreelin (300 mg:n aloitusannos / 75 mg:n päivittäinen ylläpitoannos) ja esomepratsolin (40 mg suun kautta päivittäin) välillä. Yhteisvaikutus pienensi altistusta klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille keskimäärin 40 % ja (adenosiinidifosfaatin eli ADP:n aikaansaamaa) trombosyyttien aggregaatioon kohdistuvaa enimmäisestä keskimäärin 14 %.

Yhdessä tutkimuksessa terveille vapaaehtoisille annettiin joko klopidogreelin ja kiinteän yhdistelmävalmisteen (20 mg esomepratsolia + 81 mg asetyyliisalisyylihappoa) yhdistelmää tai pelkkää klopidogreeliä. Altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille pieniä lähes 40 %. Sen sijaan (ADP:n aikaansaama) trombosyyttien aggregaation enimmäisestä oli näillä tutkittavilla sama sekä pelkkää klopidogreeliä saaneilla että klopidogreelin ja yhdistelmävalmisteen (esomepratsoli + asetyyliisalisyylihappo) yhdistelmää saaneilla.

Sekä havainnoivissa että kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu epäjohdonmukaisia tuloksia esomepratsolin farmakokineettisten/farmakodynaamisten yhteisvaikutusten kliinisistä vaikutuksista vakaviin sydän- ja verisuonitapahtumiin. Klopidogreelin samanaikaista käyttöä tulee välttää varotoimena.

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- ja CYP3A4-estäjän samanaikainen anto saattaa johtaa esomepratsolialtistuksen suurenemiseen yli kaksinkertaiseksi. CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC_τ-arvoa 280 %.

Esomepratsoliannoksen säätöä ei yleensä tarvita missään näissä tilanteissa. Esomepratsoliannoksen säätäminen on kuitenkin tarpeen potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja jos kyseessä on pitkäaikainen samanaikainen käyttö.

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

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

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esomeprazol Krkan raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta. Omepratsolin raseemisella seoksella epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistumisesta eivät viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksiin vaikutuksiin.

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

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Esomepratsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. 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.

Haittavaikutustaulukko

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 esiintyvyyden arviointiin)

Elinryhmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Veri- ja imusuonisto	Harvinainen	Valkosolujen niukkuus, verihütaleteniukkuus

Elinryhmä	Yleisyys	Haittavaikutus
	Hyvin harvinainen	Jyväsolukato, veren kaikkien solumuotojen niukkuus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Perifeerinen edeema
	Harvinainen	Hyponatremia
	Tuntematon	Hypomagnesemia (katso kohta 4.4); vaikea hypomagnesemia voi korreloitua hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiata.
Psykiatriset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
	Harvinainen	Kiihtymys, sekavuus, depressio
	Hyvin harvinainen	Agressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus, tuntoharhat, uneliaisuus
	Harvinainen	Makuhäiriöt
Silmä	Harvinainen	Näköhäiriöt
Korva ja sisäkorva	Melko harvinainen	Huimaus
Hengitystiet	Harvinainen	Keuhkoputkien seinämän sileiden lihassyiden kouristus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	Melko harvinainen	Suun kuivuminen
	Harvinainen	Suutulehdus, ruoansulatuskanavan kandidaifektio
	Tuntematon	Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Kohonneet maksa-arvot
	Harvinainen	Maksatulehdus, johon saattaa liittyä keltaisuutta
	Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on maksasairaus
Iho	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	Lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)
	Harvinainen	Nivelsärky, lihassärky
	Hyvin harvinainen	Lihasten heikkous

Elinryhmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Interstitiaalinen nefriitti; munuaisten vajaatoimintaa on joissakin potilaissa ilmennyt samanaikaisesti
Sukupuimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Gynekomastia
Yleiset ja antokohtaan kohdistuvat	Harvinainen	Huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahallisesta esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin rajoitetusti tietoa. 280 mg:n annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikkoutta. Kerta-annoksina 80 mg esomepratsolia ei ole aiheuttanut haitallisia seuraamuksia.

Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, eikä se näin ollen poistu helposti dialyysissä. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, hoidon tulee olla oireenmukaista, ja yleistä supportiivista hoitoa tulee antaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02BC05

Esomepratsoli on omepratsolin S-isomeeri ja se vähentää mahahapon eritystä spesifisesti 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 esomepratsoliannoksia kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan pentagastrinilla aiheutettu maksimaalisen haponerityksen keskiarvo pienenee 90 % mitattuna viidentenä hoitopäivänä 6–7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Kun esomepratsolia annettiin 20 mg suun kautta viiden päivän ajan potilaille, joilla on oireinen gastroesofageaalinen refluksisairaus, mahan pH-arvo oli yli 4 keskimäärin 13 tuntia vuorokaudesta, ja

annoksella 40 mg keskimäärin 17 tuntia vuorokaudesta. Kun potilaille annettiin 20 mg esomepratsolia, mahan pH-arvo oli yli 4 vähintään 8 tunnin ajan 76 %:lla, vähintään 12 tunnin ajan 54 %:lla ja vähintään 16 tunnin ajan 24 %:lla potilaista. Vastaavat luvut 40 mg:n esomepratsoliannoksen osalta olivat 97 %, 92 % ja 56 %.

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

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

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

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

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla tähystyksessä vahvistettiin mahahaavan verenvuoto Forrest-luokituksella (Ia esiintyi 9 %:lla, Ib 43 %:lla, IIa 38 %:lla tai IIb 10 %:lla), satunnaistettiin saamaan laskimoon annettavaa esomepratsolia (n=375) tai lumelääkettä (n=389). Ne potilaat, joilla havaittiin tähystyksessä verenvuoto, saivat 80 mg esomepratsolia laskimonsisäisesti 30 minuutin ajan ja sen jälkeen jatkuvana infuusiona esomepratsolia 8 mg/tunti tai lumelääkettä 72 tunnin ajan. 72 tunnin aloitushoitajakson jälkeen kaikki potilaat saivat 40 mg esomepratsolia suun kautta ilman sokkoutusta 27 vuorokauden ajan haponerityksen vähentämiseen. Verenvuotoa esiintyi 3 päivän aikana 5,9 % esomepratsoliryhmässä ja 10,3 % lumelääkeryhmässä. Hoidon jälkeen 30. päivänä verenvuotoa esiintyi 7,7 % esomepratsoliryhmässä ja 13,6 % lumelääkeryhmässä.

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

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

Pitkäaikaishoito esomepratsolilla on sekä lapsilla että aikuisilla nostanut ECL-solujen (enterokromaffiinin kaltaisten solujen) määrää. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

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

Vähentyneen mahalaukun happamuuden, myös protonipumpun estäjien vähentämän happamuuden takia, mahalaukussa bakteerien määrä voi lisääntyä suuremmaksi kuin määrä on normaalisti ruoansulatuskanavassa. Hoito protonipumpun estäjillä voi hieman suurentaa vaaraa ruoansulatuskanavan infektioille, kuten *Salmonella*- ja *Campylobacter*-bakteerien aiheuttamille infektioille ja mahdollisesti myös *Clostridium difficile*-tulehdukseen sairaalapotilailla.

Kliininen teho

Esomepratsolin osoitettiin kahdessa tutkimuksessa hoitavan paremmin NSAID-lääkitystä, mukaan lukien COX 2-selektiiviset NSAIDt, saavien potilaiden mahahaavan kuin ranitidiini.

Kahdessa lumekontrolloidussa 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

Tutkimuksessa, jossa pediatriset GERD-potilaat (iältään alle yhdestä 17 ikävuoteen) saivat pitkäaikaishoitoa protonipumpun estäjillä, 61 %:lle lapsista kehittyi lievä ECL-soluhyperplasia, jonka kliininen merkitys on tuntematon, ja ilman atrofisen 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 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 vakaassa tilassa on noin 0,22 l/kg terveillä koehenkilöillä. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin 97 %.

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 farmakokineetiikkaa 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 noin 1,3 tuntia toistuvien vuorokausikerta-annosten jälkeen. 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 farmakokineetiikkaa on tutkittu 40 mg kahdesti vuorokaudessa -annokseen saakka. Plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala suurenee toistuvien esomepratsoliannosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaa ja toistuvia annoksia käytettäessä annoksen suurentuessa AUC-arvo 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.

Erytispotilasryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin $2,9 \pm 1,5$ %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä. Heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 40 mg esomepratsolia, heillä plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala oli keskimäärin 100 % suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni noin 60 %. Nämä havainnot eivät vaikuta esomepratsolin annostukseen.

Sukupuoli

Kun esomepratsolia annettiin kerta-annoksena 40 mg, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala naisilla on keskimäärin 30 % korkeampi kuin miehillä. Toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa eroja sukupuolten välillä ei ollut 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. Siksi vaikeassa maksan vajaatoiminnassa 20 mg enimmäisannosta ei saa ylittää.

Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumistaipumusta, kun sitä käytetään kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska munuaiset huolehtivat esomepratsolin metaboliittien erittymisestä, muttei kantälääkkeen eliminaatiosta, esomepratsolin metabolian ei odoteta muuttuvan potilailla, joiden munuaisten toiminta on heikentynyt.

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

Nuoret 12–18-vuotiaat:

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten 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 lääkettä. 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. Niitä havaitaan rotilla, joille hapon erityksen estäjiä on annettu pitkään.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö (rakeet):

Sakkarooosi

Maissitärkkelys

Povidoni K30
Natriumlauryylisulfaatti
Poly(vinyylialkoholi)
Titaanidioksidi (E171)
Makrogoli 3000
Makrogoli 6000
Talkki
Raskas magnesiumsubkbonaatti
Metakryylihapo-etyyliakrylikopolymeeri (1:1)
Polysorbaatti 80

Kapselikuori:

Gelatiini
Titaanidioksidi (E171)
Punainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Läpipainopakkaus/HDPE-muovipurkki
2 vuotta.

HDPE muovipurkki ensimmäisen avaamisen jälkeen

Valmiste on käytettävä 6 kuukauden kuluessa. Pidä purkki tiivistä suljettuna kosteudelta suojaamiseksi.

6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/polyeteeni + DES-kalvo/alumiini + polyeteenifolio)
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC/alumiinifolio)

Säilytä alle 30 °C.
Säilytä alkuperäisessä pakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Muovipurkki (HDPE)

Pidä purkki tiivistä suljettuna kosteudelta suojaamiseksi.
Lääkevalmisteen säilytys ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/polyeteeni + DES-kalvo/alumiini + polyeteenifolio): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kovaa enterokapselia pahvikotelossa.

Läpipainopakkaus (OPA/alumiini/PVC/alumiinifolio): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ja 100 kovaa enterokapselia pahvikotelossa.

Muovipurkki (HDPE), jossa polypropeenituljin ja kuivauskapseli: 98 kovaa enterokapselia ja kuivauskapseli kotelossa. Älä niele muovipurkissa olevaa kuivatuskapselia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Anto nenä-mahaletkun kautta (koko ≥ 16 Ch)

1. Avaa kapseli ja tyhjennä rakeet sopivaan ruiskuun ja käytä ruisku noin 25 ml:lla vettä ja noin 5:lla ml ilmaa. Joitakin nenä-mahaletkuja käytettäessä kapselin sisältö on sekoitettava 50 ml:aan vettä, jotta rakeet eivät tukkisi letkua.
2. Ravitele ruiskua välittömästi, jotta rakeet jakautuisivat tasaisesti suspensioon.
3. Pidä ruiskun kärki ylöspäin ja tarkista, ettei kärki ole tukkeutunut.
4. Liitä ruisku nenä-mahaletkuun niin, että ruiskun kärki on koko ajan ylöspäin.
5. Ravitele ruiskua ja käännä sen kärki alaspäin ja injisoi välittömästi 5–10 ml liuosta letkuun. Käännä ruisku injisoinnin jälkeen toisinpäin ja ravista (ruiskua on pidettävä kärki ylöspäin, jotta vältetään kärjen tukkeutuminen).
6. Käännä ruiskun kärki alaspäin ja injisoi toiset 5–10 ml letkuun. Toista edellä kuvatut vaiheet kunnes ruisku on tyhjä.
7. Jos ruiskuun jää sakkaa, täytä ruisku 25 ml:lla vettä ja 5 ml:lla ilmaa ja toista vaihetta 5, jos jäljelle jäänyt sakka tarvitsee huuhtelun. Joitakin nenä-mahaletkuja varten tarvitaan 50 ml vettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Tukholma, Ruotsi

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 27287

40 mg: 27288

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 15.03.2010

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 15.1.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.4.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazol Krka 20 mg hårda enterokapslar
Esomeprazol Krka 40 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Esomeprazol Krka 20 mg hårda enterokapslar

Varje hård enterokapsel innehåller 20 mg esomeprazol (som magnesiumdihydrat).

Esomeprazol Krka 40 mg hårda enterokapslar

Varje hård enterokapsel innehåller 40 mg esomeprazol (som magnesiumdihydrat).

Hjälpämne med känd effekt

	20 mg enterokapsel	40 mg enterokapsel
sackaros	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård enterokapsel

20 mg:

Kapselhatt och kapselkropp är svagt rosa. Kapslarna innehåller vita till nästan vita granulatkor.

40 mg:

Kapselhatt och kapselkropp är rosa. Kapslarna innehåller vita till nästan vita granulatkor.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazol Krka enterokapslar 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*

Patienter som kräver 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 reblödning av peptiska sår

Behandling av Zollinger-Ellison syndrom

Esomeprazol Krka enterokapslar är indicerade för ungdomar från 12 års ålder 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-behovsdoseringen 20 mg 1 gång dagligen kan ordineras. 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 infekterade med *Helicobacter pylori**
20 mg Esomeprazol Krka ges tillsammans med 1 g amoxicillin och 500 mg klaritromycin, alla 2 gånger dagligen under 7 dagar.

Patienter med kontinuerlig NSAID-behandling

- *Läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår:*
Normaldosen är 20 mg 1 gång dagligen. Behandlingstid är 4-8 veckor.
- *Förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter:*
20 mg 1 gång dagligen.

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

Behandling av Zollinger-Ellison syndrom

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom erfarenheten med esomeprazol är begränsad vid behandling av patienter med starkt 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 av 20 mg inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrik population

Ungdomar från 12 års ålder:

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 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.

Doseringsrekommendationen är:

Vikt	Dosering
30–40 kg	Kombination med två antibiotika: Esomeprazol Krka 20 mg, amoxicillin 750 mg och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.
> 40 kg	Kombination med två antibiotika: Esomeprazol Krka 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.

Barn under 12 år

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

Administreringssätt

Kapslarna skall sväljas hela med litet vatten. Kapslarna ska inte tuggas eller krossas.

För patienter med sväljsvårigheter kan kapslarna också öppnas och pelletsen blandas i ett halvt glas vatten (ej kolsyrat). Inga annan vätska får användas eftersom den magsaftsresistenta drageringen kan lösas upp. Vätskan med pelletsen ska drickas omedelbart eller inom 30 minuter. Glaset ska sköljas efteråt med ett halvt glas vatten och drickas. Pelletsen får inte tuggas eller krossas.

För patienter som inte kan svälja, kan kapslarna öppnas och pelletsen blandas i vatten (ej kolsyrat) och ges via ventrikelsond (≥ 16 French size) (se avsnitt 6.6).

Torkmedelskapseln som finns i burken får inte ätas.

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 alarmerande symptom (t.ex. markant oavsiktlig viktninskning, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) samt om ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats skall malignitet uteslutas, eftersom behandling med Esomeprazol Krka 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 symptomens 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 läkemedel 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 syrahämmande 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 under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattnings, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför 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 Esomeprazol Krka. 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. När behandling med esomeprazol påbörjas eller avslutas ska risken för interaktioner med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion mellan klopidogrel och esomeprazol 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 vid-behovsbehandling skall 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.

Interferens med laborietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Esomeprazol Krka 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.

Sackaros

Esomeprazol Krka innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Natrium

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

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 CYP 2C19. 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 påtaglig minskad exponering av atazanavir (cirka 75 % minskning av AUC, C_{max} och C_{min}). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade 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 medelvärdena för AUC, C_{max} och C_{min} för nelfinavir med 36-39 % och medelvärdena för 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 absorption beroende på pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av ketokonazol, itraconazol och erlotinib 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 iakttas 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 andra läkemedel, som också metaboliseras via CYP2C19, t.ex diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin etc. kan plasmakoncentrationen av dessa läkemedel 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 CYP2C19 substraten 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. Omeprazol, givet i dosen 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 den totala exponeringen (AUC) och en 31% förlängning av halveringstiden ($t_{1/2}$) men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QTc-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 %.

När klopidogrel gavs tillsammans med en fast kombinationsdos av esomeprazol (20 mg) och acetylsalicylsyra (81 mg) i en studie på friska försökspersoner minskades exponering 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 större kardiovaskulära händelser. För säkerhets skull ska samtidig användning av klopidogrel undvikas.

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin och kinidin

Inga kliniskt relevanta interaktioner med amoxicillin eller kinidin har identifierats.

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 esomeprazolexponeringen. CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade AUC_r för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering 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 esomeprazolnivå 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 Esomeprazol Krka 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 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 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 rangordnas enligt förekomstfrekvens:

- 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
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni
<i>Immunsystemet</i>	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion
<i>Metabolism och nutrition</i>	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.
<i>Psykiska störningar</i>	Mindre vanliga	Sömlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, parestesier, sömnhet
	Sällsynta	Smakförändringar
<i>Ögon</i>	Sällsynta	Dimsyn
<i>Öron och balansorgan</i>	Mindre vanliga	Svindel
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Sällsynta	Bronkospasm
<i>Mag-tarmkanalen</i>	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkning, funduskörtelpolyper (godartade)
	Mindre vanliga	Muntorrhet
	Sällsynta	Stomatit, gastrointestinal candidiasis

Organsystem	Frekvens	Biverkning
	Ingen känd frekvens	Mikroskopisk kolit
<i>Lever och gallvägar</i>	Mindre vanliga	Förhöjning av leverenzymmer
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag
	Sällsynta	Håravfall, fotosensitivitet
	Mycket sällsynta	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	Ingen känd frekvens	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4).
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Mindre vanliga	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvaghet
<i>Njurar och urinvägar</i>	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit, i somliga patienter kan njursvikt förekomma samtidigt
<i>Reproduktionsorgan och bröstkörtel</i>	Mycket sällsynta	Gynekomasti
<i>Allmänna symtom</i>	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

Erfarenhet av avsiktlig överdosering är mycket begränsad. Symtom som beskrivs i samband med 280 mg är gastrointestinala symtom och svaghet. Engångsdoser på 80 mg esomeprazol har tolererats väl.

Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad bundet till plasmaprotein och därför inte eliminerbart 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: A02BC05

Esomeprazol, S-isomeren av omeprazol, hämmar syrasekretionen i ventrikeln genom en målstyrd verkningsmekanism och hämmar specifikt syrapumpen i parietalcellen. Både R- och S-isomeren för omeprazol 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, dvs. syrapumpen och ger en hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion.

Farmakodynamisk effekt

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 minskas 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 bibehölls 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 bibehölls 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.

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 *Helicobacter pylori* hos ca 90 % av patienterna.

Uppföljande behandling med antisekretoriska läkemedel behövs inte för att uppnå sårhäkning och symptomfrihet 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 sekretionshämmande 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 behandlingen 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 (enterochromaffin 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 magtarmkanalen. 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 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 magsaftsresistenta granulatkorn. Konversion 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 fördröjer och minskar 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 i plasman till 97 %.

Metabolism

Esomeprazol metaboliseras fullständigt via cytokrom P450 systemet (CYP). Huvuddelen av esomeprazols metabolism är beroende av det polymorfa 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 1,3 timmar efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Esomeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering vid administrering 1 gång dagligen.

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 minskas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan 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 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).

Pediatrisk 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}) likvärdiga mellan ungdomar och vuxna för båda esomeprazoldoserna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda 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:

Karcinogenstudier på råtta med racematet har orsakat ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln. Dessa effekter i magsäcken hos råtta orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad syraproduktion, och ses hos råtta vid lång tids administrering av syrasekretionshämmare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselkärna (pellets):

Sackaros
Majsstärkelse
Povidon K30
Natriumlaurilsulfat
Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Makrogol 3000
Makrogol 6000
Talk
Magnesiumsubkarbonat, tungt
Metakrylsyra – etylakrylatsampolymer (1:1)
Polysorbat 80

Kapselhöljet:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning/HDPE burk

2 år.

HDPE burk efter första öppnandet

Läkemedlet ska användas inom 6 månader. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackning bestående av OPA/Al/PE + DES-film/Al + PE-folie

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Blisterförpackning bestående av OPA/Al/PVC/Al-folie

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE burk

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

För förvaringsanvisningar efter första öppnandet, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackning (OPA/Al/PE + DES-film/Al + PE-folie): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 hårda enterokapslar, i en kartong.

Blisterförpackning (OPA/Al/PVC/Al-folie): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 och 100 hårda enterokapslar, i en kartong.

HDPE burk med PP lock försett med torkmedel: 98 hårda enterokapslar och en torkmedelskapsel, i en kartong. Torkmedelskapseln som finns i förpackningen får inte ätas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Administrering via magsond (storlek ≥ 16 Ch)

1. Öppna kapseln och töm pelletsen i en lämplig spruta och fyll sprutan med ca 25 ml vatten och ca 5 ml luft. För vissa sonder krävs utblandning i 50 ml vatten för att förhindra att pelleterna täpper till sonden.
2. Skaka omedelbart om sprutan så att granulaten fördelas och upplöses jämnt i hela suspensionen.
3. Håll sprutan med sprutöppningen uppåt och kontrollera att sprutöppningen inte har täppts till.
4. Fäst sprutan vid sonden och håll sprutan i den ovannämnda positionen.
5. Skaka sprutan och vänd den med sprutöppningen neråt. Injicera omedelbart 5 – 10 ml in i sonden. Vänd upp sprutöppningen efter injektionen och skaka (sprutan måste hållas med sprutöppningen pekande uppåt för att undvika att öppningen täpps till).
6. Vänd sprutan med öppningen neråt och injicera omedelbart på nytt 5 – 10 ml i sonden. Upprepa den här proceduren tills sprutan är tom.
7. Fyll sprutan med 25 ml vatten och 5 ml luft och upprepa steg 5 vid behov, för att skölja ner kvarblivna rester i sprutan. För vissa sonder krävs 50 ml vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA Sverige AB, Göta Ark 175, 118 72 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 27287

40 mg: 27288

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15.03.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 15.01.2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

25.4.2023