

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esomeprazol Sandoz 20 mg enterotabletti
Esomeprazol Sandoz 40 mg enterotabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi enterotabletti sisältää 20 mg esomepratsolia (magnesiumdihydraattina).
Yksi enterotabletti sisältää 40 mg esomepratsolia (magnesiumdihydraattina).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

Yksi 20 mg enterotabletti sisältää 12,90–14,76 mg sakkaroosia ja 0,81 mg glukoosia.
Yksi 40 mg enterotabletti sisältää 25,81–29,52 mg sakkaroosia ja 1,61 mg glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterotabletti

20 mg:

Hailakan vaaleanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen enterotabletti.

40 mg:

Vaaleanpunainen, soikea, kalvopäällysteinen enterotabletti, jossa molemmilla puolilla jakouurre.
Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esomeprazol Sandoz 20 mg/40 mg -enterotabletit on tarkoitettu seuraavien tilojen hoitoon:

Aikuiset

Ruokatorven refluksitauti

- erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- parantuneen esofagiitin pitkäaikaishoito uusiutumisen ehkäisemiseksi
- ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito

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

- *Helicobacter pylori* -infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan hoitoon ja
- peptisen haavataudin uusiutumisen ehkäisyyn potilailla, joilla on *Helicobacter pylori* -infektioon liittyviä haavaumia.

Jatkuvaa NSAID-hoitoa tarvitsevat potilaat

- NSAID-hoitoon liittyvien mahahaavojen hoito
- NSAID-hoitoon liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy riskipotilailla.

Peptisten haavojen verenvuodon uusiutumisen ehkäisy infuusioidon jatkohoitona.

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän hoito.

Vähintään 12-vuotiaat nuoret

Ruokatorven refluksitauti

- erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- parantuneen esofagiitin pitkäaikaishoito uusiutumisen ehkäisemiseksi
- ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito

Yhdessä antibioottien kanssa *Helicobacter pylori* -infektion aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Ruokatorven refluksitauti

- erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.
Hoitoa on suositeltavaa jatkaa vielä 4 viikon ajan, jos esofagiitti ei ole parantunut tai oireet jatkuvat edelleen.
- parantuneen esofagiitin pitkäaikaishoito uusiutumisen ehkäisemiseksi
20 mg kerran vuorokaudessa.
- ruokatorven refluksitaudin oireenmukainen hoito
20 mg kerran vuorokaudessa, jos potilaalla ei ole esofagiittia. Jos oireita ei saada hallintaan 4 viikossa, potilas tulee tutkia tarkemmin. Kun oireet ovat lievittyneet, ne voidaan pitää kurissa 20 mg annoksilla kerran vuorokaudessa. Lääkettä voidaan käyttää tarpeen mukaan ottamalla 20 mg kerran vuorokaudessa tarvittaessa. Lääkkeen käyttöä tarvittaessa oireiden hallintaan ei suositella NSAID-hoitoa saaville potilaille, joilla on maha- tai pohjukaissuolihaavan riski.

Yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa Helicobacter pylori -infektion häätöhoitoon ja

- Helicobacter pylori -infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan hoitoon ja
- peptisen haavataudin uusiutumisen ehkäisyyn potilailla, joilla on Helicobacter pylori -infektioon liittyviä haavaumia
20 mg Esomeprazol Sandoz -valmistetta, 1 g amoksisilliinia ja 500 mg klaritromysiiniä, kaikki kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan.

Jatkuvaa NSAID-hoitoa tarvitsevat potilaat

- NSAID-hoitoon liittyvien mahahaavojen hoito:
Tavanomainen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Hoito kestää 4–8 viikkoa.
- NSAID-hoitoon liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy riskipotilailla:
20 mg kerran vuorokaudessa.

Peptisten haavojen verenvuodon uusiutumisen ehkäisy infuusioiden jatkohoitona.

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

Zollinger–Ellisonin oireyhtymän hoito

Suosittelava aloitusannos on 40 mg Esomeprazol Sandozia-kahdesti vuorokaudessa. Tämän jälkeen annostusta muutetaan yksilöllisesti ja hoitoa jatketaan niin kauan kuin se on kliinisesti aiheellista. Saatavilla olevien kliinisten tietojen mukaan oireet pysyvät useimmilla potilailla hallinnassa 80–160 mg esomepratsoliannoksilla vuorokaudessa. Yli 80 mg vuorokausiannokset tulee antaa jaettuna kahteen annokseen.

Erityisryhmät

Potilaat, joilla on 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).

Potilaat, joilla on maksan vajaatoiminta

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

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille henkilöille.

Pediatriset potilaat

Vähintään 12-vuotiaat nuoret

Gastroesophageaalinen refluksisairaus

- erosiivisen refluksiesofagiitin hoito

40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.

Potilaille, joiden esofagiitti ei ole parantunut tai joiden oireet jatkuvat, suositellaan neljä viikkoa kestävä jatkohoitoa.

- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi

20 mg kerran vuorokaudessa.

- gastroesophageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito

Jos potilaalla ei ole esofagiittia, annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Jos oireita ei ole saatu hallintaan neljässä viikossa, jatkotutkimukset ovat tarpeen. Kun oireet ovat hävinneet, ne voidaan pitää kurissa 20 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa.

Yhdessä antibioottien kanssa Helicobacter pylori -infektion aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoitoon

Asianmukaisen yhdistelmähoidon valinnassa on otettava huomioon bakteerien resistenssiä, hoidon kestoa (yleisimmin 7 päivää, mutta joskus jopa 14 päivää) ja mikrobilääkkeiden asianmukaista käyttöä koskevat viralliset kansalliset, alueelliset ja paikalliset ohjeet. Hoito toteutetaan erikoislääkärin valvonnassa.

Suosittelava annostus on:

Paino	Annostus
30-40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: 20 mg Esomeprazol Sandozia, 750 mg amoksisilliinia ja 7,5 mg/kg klaritromysiiniä, kaikki yhtä aikaa kahdesti vuorokaudessa yhden viikon ajan.
> 40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: 20 mg Esomeprazol Sandozia, 1 g amoksisilliinia ja 500 mg klaritromysiiniä, kaikki yhtä aikaa kahdesti vuorokaudessa yhden viikon ajan.

Alle 12-vuotiaat lapset

Esomeprazol Sandoz -valmistetta ei pidä käyttää alle 12 vuoden ikäisten lasten hoitoon, sillä tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Tabletit niellään kokonaisina nesteen kera. Niitä ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, tabletit voidaan myös dispergoida puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää, sillä enteropäällyste saattaa liueta niihin. Sekoita, kunnes tabletit hajoavat ja niistä vapautuu pieniä rakeita. Juo seos välittömästi tai viimeistään 15 minuutin kuluessa. Huuhtelee lasi puolella lasillisella vettä ja juo näin muodostuva seos. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilas ei pysty nielemään, tabletit voidaan dispergoida hiilihapottomaan veteen ja antaa mahaletkun kautta. On tärkeää selvittää valitun ruiskun ja letkun soveltuvuus huolellisesti. Käsittely- ja anto-ohjeet, ks. kohta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

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

Esomepratsolia kuten muitakaan protonipumpun estäjiä ei tule käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla esiintyy mitä tahansa hälyttäviä oireita (esim. merkitsevä, tahaton painon lasku, toistuva oksentelu, dysfagia, verioksenukset tai veriulosteet) tai hänellä epäillään tai tiedetään olevan maha-haava, maligniteetin mahdollisuus on suljettava pois, sillä esomepratsolihoito voi lievittää oireita ja viivyttää diagnoosin tekoa.

Pitkäaikaishoito

Pitkäaikaishoitoa (etenkin yli vuoden kestänyttä hoitoa) saavia potilaita tulee seurata säännöllisesti.

Käyttö tarpeen mukaan

Tarvittaessa otettavaa hoitoa käyttäviä potilaita tulee kehottaa ottamaan yhteys lääkäriin, jos oireiden luonne muuttuu.

Helicobacter pylori häätö

Kun esomepratsolia määrätään *Helicobacter pylori* -infektion häätöhoitoon, kolmoishoidon kaikkien komponenttien mahdolliset yhteisvaikutukset 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 lääkevalmisteiden kuten sisapridin kanssa.

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

Esomepratsoli, kuten muutkin happosalpaajalääkkeet, voi heikentää B₁₂-vitamiinin (syankobalamiinin) imeytymistä mahan vähähappoisuuden tai hapottomuuden vuoksi. Tämä on otettava huomioon, jos potilaan B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienet tai hänellä on B₁₂-vitamiinin imeytymistä heikentäviä riskitekijöitä ja kyseessä on pitkäaikaishoito.

Hypomagnesemia

Vaikeaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, jotka ovat saaneet protonipumpun estäjähoitoa (PPI-hoitoa), kuten esomepratsolia, vähintään kolmen kuukauden ajan ja useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita kuten väsymystä, tetaniaa, deliriumia, kouristuksia, huimausta ja kammioarytmioita voi esiintyä, mutta ne voivat alkaa hiipien ja jäädä huomaamatta. Useimmissa tapauksissa hypomagnesemia lievittyi magnesiumkorvaushoidon antamisen ja PPI-hoidon keskeyttämisen jälkeen.

Terveydenhoidon ammattilaisten on harkittava magnesiumpitoisuuksien määrittämistä ennen PPI-hoidon alkua ja säännöllisesti hoidon aikana, jos hoidon oletetaan olevan pitkäkestoista tai jos potilas

käyttää PPI-lääkkeiden kanssa digoksiinia tai muita lääkkeitä, jotka saattavat aiheuttaa hypomagnesemiaa (esim. diureetit).

Murtumien riski

Protonipumpun estäjät voivat etenkin suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (> 1 vuosi) käytettyinä suurentaa hieman lonkka-, ranne- ja nikamamurtumien riskiä etenkin ikäihmisillä ja potilailla, joilla on muita tunnettuja riskitekijöitä. Havainnointitutkimusten perusteella PPI-hoito saattaa suurentaa kokonaismurtumariskiä 10–40 %. Riskin suureneminen voi johtua osittain muista riskitekijöistä. Osteoporoosin riskiryhmään kuuluvia potilaita hoidetaan ajankohtaisten kliinisten hoitosuosituksen mukaisesti, ja heidän on saatava riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

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

Vaikeat ihoon kohdistuvat haittavaikutukset (SCAR)

Esomepratsolihoiton yhteydessä on raportoitu hyvin harvoin vaikeita ihoon kohdistuvia haittavaikutuksia (SCAR), joita ovat esimerkiksi erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS), jotka voivat olla henkeä uhkaavia tai johtaa kuolemaan.

Potilaille on kerrottava vaikeiden ihoreaktioiden (EM/SJS/TEN/DRESS) merkeistä ja oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkäriin, jos näihin haittavaikutuksiin viittaavia merkkejä tai oireita ilmenee. Esomepratsolihoito on lopetettava välittömästi, jos vaikeiden ihoreaktioiden merkkejä ja oireita ilmenee, ja lääketieteellisestä lisähoidosta / tiiviistä seurannasta on huolehdittava tarvittaessa. Hoitoa ei saa aloittaa uudelleen potilaille, joille kehittyy EM/SJS/TEN/DRESS.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Valmiste sisältää glukoosia ja sakkaroosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltosaasin vajaatoimintaa, ei tule käyttää tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esomepratsolin vaikutus muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

Lääkeaineet, joiden imeytyminen riippuu pH:sta

Esomepratsolin tai muiden PPI-lääkkeiden käyttö vähentää mahanhapon eritystä, mikä saattaa heikentää tai tehostaa niiden lääkevalmisteiden imeytymistä, joiden imeytyminen riippuu mahan pH:sta. Ketokonatsolin, itrakonatsolin ja erlotinibin kaltaisten lääkevalmisteiden imeytyminen saattaa heikentyä ja digoksiinin imeytyminen lisääntyä esomepratsolihoidon aikana, kuten muitakin mahan happamuutta vähentäviä lääkevalmisteita käytettäessä. Samanaikainen hoito omepratsolilla (20 mg vuorokaudessa) ja digoksiinilla lisäsi terveillä henkilöillä digoksiinin hyötyosuutta 10 % (kahdella henkilöllä kymmenestä jopa 30 %). Digoksiinitoksisuutta on raportoitu harvoin. Suurten esomepratsoliannosten antaminen iäkkäille potilaille vaatii kuitenkin varovaisuutta. Digoksiinin terapeuttista lääkevalvontaa on tällöin tehostettava.

Proteasainestäjät

Omepratsolilla on raportoitu olevan yhteisvaikutuksia eräiden proteasainestäjien kanssa. Näiden raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä tärkeyttä ja mekanismia ei aina ole tiedossa. Mahan happamuuden lisääntyminen omepratsolihoidon aikana saattaa muuttaa proteasainestäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi on CYP2C19:n estäminen. Atatsanaviirilla ja nelfinaviirillä on raportoitu vähentyneitä pitoisuuksia plasmassa, kun niitä on annettu samanaikaisesti omepratsolin kanssa ja siksi samanaikaista annostelua ei suositella. Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni huomattavasti (AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvot pienenevät noin 75 %). Atatsanaviiri-annoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg kerran vuorokaudessa) 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 vuorokaudessa -yhdistelmään ilman omepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa -annosta. Omepratsolin (40 mg kerran vuorokaudessa) 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 kerran vuorokaudessa) samanaikaisesti. Omepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa -hoidolla ei ollut vaikutusta darunaviiri- (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna) ja amprenaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). Esomepratsoli 20 mg kerran vuorokaudessa -hoidolla ei ollut vaikutusta amprenaviirialtistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria). Omepratsoli 40 mg kerran vuorokaudessa -hoidolla ei ollut vaikutusta lopinaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna).

CYP2C19-välitteisesti metaboloituvat lääkevalmisteet

Esomepratsoli estää tärkeimmän esomepratsolia metaboloivan entsyymin, CYP2C19:n, toimintaa. Jos esomepratsolia käytetään yhdessä CYP2C19-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kuten diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin, fenytoiinin tms. kanssa, näiden lääkevalmisteiden pitoisuudet plasmassa saattavat suurentua ja annosta tulee ehkä pienentää. Tämä on otettava huomioon etenkin, jos esomepratsolia käytetään tarvittaessa.

Diatsepaami

30 mg esomepratsoliannos pienensi samanaikaisesti otetun diatsepaamin (CYP2C19:n substraatti) puhdistumaa 45 %.

Fenytoiini

40 mg esomepratsoliannos suurensi samanaikaisesti otetun fenytoiinin minimipitoisuuksia epileptikkojen plasmassa 13 %. On suositeltavaa seurata plasman fenytoiinipitoisuuksia, kun esomepratsolihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Vorikonatsoli

Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi vorikonatsolin (CYP2C19:n substraatti) C_{max} -arvoa 15 % ja sen AUC_{0-24} -arvoa 41 %.

Varfariini

Kun varfariinihoitoa saaville potilaille annettiin kliinisessä tutkimuksessa 40 mg esomepratsoliannos, koagulaatioajat pysyivät hyväksyttävissä rajoissa. Valmisteen markkinoille tulon jälkeen on muutamissa yksittäistapauksissa ilmoitettu kuitenkin INR-arvojen kliinisesti merkitsevää suurenemista valmisteiden samanaikaisen käytön aikana. Seuranta on suositeltavaa, kun varfariinia tai muita kumariinijohdoksia käyttävän potilaan esomepratsolihoito aloitetaan tai lopetetaan.

Silostatsoli

Sekä omepratsoli että esomepratsoli ovat CYP2C19:n estäjiä. Kun terveille henkilöille annettiin vaihtovuoroisessa tutkimuksessa 40 mg:n omepratsoliannoksia, silostatsolin C_{max} -arvo suureni 18 % ja AUC -arvo vastaavasti 26 %, ja silostatsolin erään aktiivisen metaboliitin C_{max} -arvo suureni 29 % ja AUC -arvo vastaavasti 69 %.

Sisapridi

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti 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 merkitsevästi. Pelkän sisapridin ottamisen jälkeen havaittu vähäinen QTc-ajan piteneminen ei pidentynyt entisestään, kun sisapridia otettiin yhdessä esomepratsolin kanssa (ks. myös kohta 4.4).

Klopidogreeli

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

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

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

Takrolimuusi

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

Metotreksaatti

Metotreksaattipitoisuuksien on raportoitu kohonneen joillakin potilailla, jotka saivat samanaikaisesti protonipumpun estäjiä. Jos potilas saa suuria metotreksaattiannoksia, esomepratsolihoito on ehkä syytä keskeyttää tilapäisesti.

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 välityksellä. Esomepratsolin ottaminen samanaikaisesti CYP3A4-estäjä klaritromysiinin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) kanssa kaksinkertaisti esomepratsolialtistuksen (AUC). Esomepratsolin ja sekä CYP2C19- että CYP3A4-estäjän samanaikainen käyttö saattaa johtaa esomepratsolialtistuksen suurenemiseen yli kaksinkertaiseksi. CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi omepratsolin AUC_τ-arvoa 280 %. Esomepratsoliannosta ei yleensä tarvitse muuttaa kummassakaan tilanteessa. Annoksen muuttamista tulee kuitenkin harkita, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta ja pitkäaikaishoito on aiheellista.

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Lääkevalmisteet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19:ä, CYP3A4:ä tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma), voivat alentaa seerumin esomepratsolipitoisuuksia nopeuttamalla esomepratsolin metaboliaa.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esomepratsolin käytöstä raskaana olevilla naisilla ei ole riittävää kliinistä tietoa. Omepratsolia (raseeminen seos) koskevat epidemiologiset tutkimustiedot suuremmasta määrästä raskausaikaisia altistuksia eivät viittaa siihen, että lääkkeellä olisi epämuodostumia aiheuttavaa tai sikiötoksista vaikutusta. Esomepratsolilla tehtyjen eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista tai epäsuorista haitallisista vaikutuksista alkion/sikiön kehitykseen.

Raseemisella seoksella tehtyjen eläinkokeiden perusteella ei ole saatu tietoa suorista eikä epäsuorista haitallisista vaikutuksista raskauteen, synnytykseen tai postnataaliseen kehitykseen. Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä esomepratsolia 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 suorista tai epäsuorista lisääntymistoksisuuteen liittyviä haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö esomepratsoli ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja esomepratsolin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Tästä syystä Esomeprazol Sandozia ei tule 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 näön hämärtymistä (harvinainen), on ilmennyt (katso kohta 4.8). Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, potilaiden ei pidä ajaa autolla eikä käyttää koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Haittavaikutustaulukko

Esomepratsolin kliinisessä tutkimusohjelmassa ja sen markkinoille tulon jälkeen on havaittu tai epäilty seuraavia haittavaikutuksia. Minkään niistä ei todettu olevan yhteydessä annokseen. Haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-esiintymistiheysluokituksen 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, $< 1/10\ 000$; yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Yleisyys tuntematon
Veri ja imukudos				Leukopenia, trombosytopenia	Agranulosytoosi, pansytopenia	
Immuunijärjestelmä				Yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki		
Aineenvaihdunta ja ravitsemus			Ääreisosien turvotus	Hyponatremia		Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4). Vaikea hypomagnesemia voi liittyä hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
Psyykkiset häiriöt			Unettomuus	Agitaatio, sekavuus, masentuneisuus	Aggressio, aistiharhat	
Hermosto		Päänsärky	Huimaus, parestesioidet, uneliaisuus	Makuaistin häiriöt		

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Yleisyys tuntematon
Silmät				Näön hämärtyminen		
Kuulo ja tasapainoelimen			Kiertohuimaus			
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina				Bronkospasmi		
Ruoansulatuselimistö		Vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)	Suun kuivuminen	Stomatiitti, ruoansulatuskanavan kandidiaasi		Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi			Kohonneet maksaentsyymiarvot	Hepatiitti, johon saattaa liittyä ikterusta	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on entuudestaan maksasairaus	
Iho ja ihonalainen kudokset			Ihotulehdus, kutina, ihottuma, nokkosihottuma	Hiustenlähtö, valoherkkyys	Erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi, yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).
Luusto, lihakset ja sidekudos			Lonkka-, ranne- tai selkärangamurtuma (ks. kohta 4.4)	Nivelkipu, lihaskipu	Lihashäikeys	

	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Hyvin harvinainen	Yleisyys tuntematon
Munuaiset ja virtsatiet					Interstitiaali-nefriitti, munuaisten vajaatoiminta on joissakin potilaissa ilmennyt samanaikaisesti	
Sukupuolielimet ja rinnat					Gynekomastia	
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat				Huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu		

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta 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

Oireet

Tahallisuudesta yliannoksesta on toistaiseksi vain hyvin rajallisesti kokemusta. 280 mg annoksen yhteydessä kuvattiin ruoansulatuskanavan oireita ja heikotusta. 80 mg esomepratsolikerta-annokseen ei liittynyt mitään erityistä.

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu voimakkaasti plasman proteiineihin, joten sitä ei voida juurikaan poistaa dialyysin avulla. Kuten kaikissa yliannostustapauksissa, potilaalle on annettava oireenmukaista hoitoa ja yleisluontoisista tukitoimista on huolehdittava.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Maha- ja pohjukaissuolihaavan sekä refluksitaudin hoitoon tarkoitettut valmisteet, protonipumpun estäjät
ATC-koodi: A02BC05

Esomepratsoli on omepratsolin S-isomeeri ja estää mahahapon eritystä kohdennetun, spesifisen vaikutusmekanismin välityksellä. Se estää spesifisesti mahan parietaalisolujen happopumpun toimintaa. Omepratsolin R- ja S-isomeerien farmakodynaamiset ominaisuudet ovat samankaltaiset.

Vaikutusmekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu aktiiviseen muotoonsa parietaalisolujen eritekanavien hyvin happamassa ympäristössä, jossa se estää H^+/K^+ -ATPaasi-happopumppua ja estää sekä basaalista että stimuloitua mahahapon eritystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Vaikutus alkaa tunnin kuluessa oraalisen 20 mg tai 40 mg esomepratsoliannoksen ottamisesta. Toistuvan annostelun jälkeen (20 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa 5 päivän ajan) penta-gastriinistimulaatiolla aikaansaataavan hapon huippuerityksen keskiarvo vähenee 90 %, kun mittaus tehdään 6–7 tunnin kuluttua annostelusta päivänä 5.

Kun oireiset ruokatorven refluksitautipotilaat ottavat esomepratsolia 5 päivänä suun kautta, 24 tunnin ajalta mitattu mahan pH on yli 4 keskimäärin 13 tunnin ajan 20 mg annoksia käytettäessä ja keskimäärin 17 tunnin ajan 40 mg annoksia käytettäessä. 20 mg esomepratsoliannoksilla mahan pH on yli 4 vähintään 8 tunnin ajan 76 %:lla, vähintään 12 tunnin ajan 54 %:lla ja vähintään 16 tunnin ajan 24 %:lla potilaista. 40 mg esomepratsoliannoksia käytettäessä vastaavat osuudet ovat 97 %, 92 % ja 56 %.

Haponerityksen eston on osoitettu olevan suhteessa altistukseen, kun AUC-alaa on käytetty korvaavana parametrina plasman lääkepitoisuuksien sijasta.

Haponerityksen eston terapeuttiset vaikutukset

Esomepratsolihoito 40 mg annoksilla parantaa refluksiesofagiitin noin 78 %:lla potilaista 4 viikossa ja 93 %:lla 8 viikossa.

Viikon kestävä hoito esomepratsolilla (20 mg kahdesti vuorokaudessa) ja sopivilla antibiooteilla johtaa *H. pylori* -infektion onnistuneeseen häätöön noin 90 %:lla potilaista.

Viikon häätöhoidon jälkeen haponeritystä estävää lääkitystä ei tarvitse käyttää monoterapiana komplisoitumattomien pohjukaissuolihaavojen tehokkaan paranemisen ja oireiden lievittymisen varmistamiseksi.

Randomoidussa, kaksoissokkoutetussa, plasebokontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli endoskooppisesti todettu peptisen haavan aiheuttama verenvuoto (Forrest Ia 9 %, Ib 43 %, Iia 38 % tai Iib 10 %), randomoitiin siten, että 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 oraalisesti 27 päivän ajan haponerityksen estämiseksi avoimena tutkimuksena. Verenvuodon uusiutumista esiintyi 3 vuorokauden aikana 5,9 %:lla esomepratsolia saaneilla potilailla ja vastaavasti 10,3 %:lla plaseboa saaneilla potilailla. 30 vuorokauden kuluttua verenvuodon uusiutumista esiintyi 7,7 %:lla esomepratsolia saaneilla ja vastaavasti 13,6 %:lla plaseboa saaneilla potilailla.

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

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

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

Pitkäaikaisen haponeritystä estävän lääkityksen aikana on ilmoitettu esiintyneen mahalaukun rauhas-kystia jonkin verran tavanomaista useammin. Nämä muutokset ovat mahahapon erityksen voimakkaan eston fysiologisia seurauksia. Ne ovat hyvänlaatuisia ja nähtävästi 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 tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen ja sairaalapotilailla mahdollisesti myös *Clostridium difficile* -tulehdukseen.

Kliininen teho

Kahdessa tutkimuksessa, joissa ranitidiinia käytettiin aktiivisena vertailuvalmisteena, esomepratsolin todettiin parantavan tehokkaammin mahahaavoja NSAID-lääkkeitä (myös COX-2-selektiivisiä NSAID-lääkkeitä) käyttävillä potilailla.

Kahdessa tutkimuksessa, joissa vertailuhoitona käytettiin lumelääkettä, esomepratsolin todettiin estävän tehokkaammin maha- ja pohjukaissuolihaavoja NSAID-lääkkeitä (myös COX-2-selektiivisiä NSAID-lääkkeitä) käyttävillä potilailla (ikä > 60 v ja/tai anamneesissa haava).

Pediatriset potilaat

Tutkimuksessa, jossa ruokatorven refluksitautia sairastavat lapsipotilaat (< 1–17 v) saivat pitkäaikaista PPI-hoitoa, 61 %:lle lapsista kehittyi vähäistä ECL-solujen hyperplasiaa. Ilmiön kliinistä merkitystä ei tunneta. Atrofista gastriittia tai karsinoidikasvaimia ei kehittynyt.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Esomepratsoli on happolabiili ja otetaan enteropäällysteisinä rakeina suun kautta. *In vivo* konversio R-isomeeriksi on hyvin vähäistä. Esomepratsoli imeytyy nopeasti, ja plasman huippupitoisuudet saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Absoluuttinen biologinen hyötyosuus on 40 mg kerta-annoksen jälkeen 64 % ja suurenee 89 %:iin kerran vuorokaudessa tapahtuvan toistuvan annostelun jälkeen. 20 mg esomepratsoliannoksilla vastaavat arvot ovat 50 % ja 68 %.

Syöminen sekä hidastaa että vähentää esomepratsolin imeytymistä, vaikka tämä ei vaikutakaan merkittävästi sen 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 täydellisesti sytokromi P450-entsyymijärjestelmän (CYP-entsyymien) välityksellä. 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 koskevat lähinnä lääkkeen farmakokinetiikkaa henkilöillä, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat).

Plasman kokonaispuhdistuma on kerta-annoksen jälkeen noin 17 l/h ja toistuvan annostelun jälkeen noin 9 l/h. Eliminaation puoliintumisaika plasmasta on noin 1,3 tuntia, kun lääkettä on otettu

toistuvasti kerran vuorokaudessa. Esomepratsoli eliminoituu täysin plasmasta annosten välillä, eikä sillä ole taipumusta kumuloitua elimistöön, kun sitä otetaan kerran vuorokaudessa.

Esomepratsolin tärkeimmillä metaboliiteilla ei ole vaikutusta mahahapon eritykseen. Lähes 80 % suun kautta otetusta esomepratsoliannoksesta erittyy metaboliitteina virtsaan ja loppu ulosteeseen. Alle 1 % kanta-aineesta erittyy muuttumattomana virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Erityisryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin $2,9 \pm 1,5$ %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä (ns. hitaat metaboloijat). Näillä henkilöillä esomepratsolin metabolia tapahtuu todennäköisesti lähinnä CYP3A4-välitteisesti. Kun esomepratsolia otetaan toistuvasti 40 mg kerran vuorokaudessa, plasman lääkeainepitoisuus-/aikakäyrän alla oleva pinta-ala oli hitailla metaboloijilla keskimäärin 100 % suurempi kuin henkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Plasman huippupitoisuuksien keskiarvo suureni noin 60 %. Löydöksillä ei ole merkitystä esomepratsolin annostelun kannalta.

Iäkkäät

Esomepratsolin metabolia ei muutu merkitsevästi iäkkäillä potilailla (ikä 71–80 vuotta).

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 olla heikentynyt, jos potilaalla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Metabolia on tavallista hitaampaa potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, ja tällöin esomepratsolin plasman lääkeainepitoisuus-/aikakäyrän alla oleva pinta-ala kaksinkertaistuu. Näin ollen 20 mg enimmäisannoksia ei saa ylittää, jos potilaalla on vaikea maksan vajaatoiminta. Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumistaipumusta, kun sitä käytetään kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintapotilailla ei ole tehty tutkimuksia. Munuaiset vastaavat esomepratsolin metaboliittien eliminaatiosta, mutta eivät kanta-aineen eliminaatiosta, joten munuaisten vajaatoiminta ei todennäköisesti vaikuta esomepratsolin metaboliaan.

Pediatriset potilaat

Nuoret (ikä 12–18 vuotta)

Kun 12–18-vuotiaille nuorille annettiin toistuvasti 20 mg tai 40 mg esomepratsoliannoksia, kokonaisaltistus (AUC) ja plasman huippupitoisuuksien saavuttamiseen kuluva aika (t_{max}) olivat molempia annoksia käytettäessä samaa luokkaa kuin aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, geenitoksisuutta, 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 eläimillä, joilla altistus on ollut samaa luokkaa kuin kliininen altistus, minkä takia haittoilla voi olla kliinistä merkitystä: Raseemisella seoksella tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa rotalla on todettu mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahaan kohdistuvat vaikutukset johtuvat pitkäaikaisesta, voimakkaasta hypergastrinemiasta, jonka syynä on mahahapon erityksen väheneminen. Niitä esiintyy rotalla pitkäaikaisen mahahapon eritystä estävän lääkityksen jälkeen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Sakkarooosi
Maissitärkkelys
Nestemäinen glukoosi
Hydroksipropyyliselluloosa
Povidoni
Talkki
Titaanidioksidi (E171)
Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1)
Glyserolimonostearaatti
Propyleeniglykoli
Steariinihappo
Polysorbaatti 80
Simetikoni
Mikrokiteinen selluloosa
Makrogoli 6000
Krospovidoni
Vedetön kolloidinen piidioksidi
Magnesiumstearaatti

Tabletin päällyste

Hypromelloosi
Makrogoli 6000
Titaanidioksidi (E171)
Talkki
Punainen rautaoksidi (E172)
Vain Esomeprazol Sandoz 20 mg: Keltainen rautaoksidi (E172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

Aclar/Al-läpipainopakkaukset
18 kuukautta

Al/Al-läpipainopakkaukset
2 vuotta

HDPE-pullot:

2 vuotta. Kesto aika avaamisen jälkeen: 6 kk.

Säilytä alle 30 °C. Pidä pullo tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

6.4 Säilytys

Al/Al-läpipainopakkaukset ja Aclar/Al-läpipainopakkaukset
Säilytä alle 25 °C.

HDPE-pullot

Säilytys ennen HDPE-pullon avaamista:
Säilytä alle 30 °C.

Säilytys HDPE-pullon ensimmäisen avaamisen jälkeen, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/Al-läpipainopakkaukset, joissa 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 x 1 ja 100 enterotablettia.

Aclar/Al-läpipainopakkaukset, joissa 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 x 1 ja 100 enterotablettia.

HDPE-pullot, joissa PP-korkki, kuivausainetta ja 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 tai 250 enterotablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Anto nenä-mahaletkun kautta

1. Pane tabletti sopivaan ruiskuun ja vedä ruiskuun noin 25 ml vettä ja noin 5 ml ilmaa. Joitakin letkuja varten lääke on sekoitettava 50 ml:aan vettä, jotta rakeet eivät tukkisi letkua.
2. Ravistele ruiskua välittömästi noin 2 minuutin ajan, jotta tabletti dispergoituu.
3. Pidä ruiskua kärki ylöspäin ja tarkista, että sen kärki ei ole tukossa.
4. Liitä ruisku letkuun niin, että ruiskun kärki on koko ajan ylöspäin.
5. Ravista ruiskua ja käännä se kärki alaspäin. Injisoi letkuun välittömästi 5–10 ml. Käännä sitten ruisku taas kärki ylöspäin ja ravista sitä. Pidä ruiskun kärki ylöspäin, jotta se ei tukkeutuisi.
6. Käännä ruiskun kärki alaspäin ja injisoi letkuun välittömästi toiset 5–10 ml. Toista näitä vaiheita, kunnes ruisku on tyhjä.
7. Jos ruiskuun on jäänyt jäämiä, vedä tarvittaessa ruiskuun 25 ml vettä ja 5 ml ilmaa ja toista vaihe 5. Joihinkin letkuihin tarvitaan 50 ml vettä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 Kööpenhamina S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

20 mg: 24841
40 mg: 24842

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 27.03.2009

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 02.04.2014

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

16.01.2025

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazol Sandoz 20 mg enterotabletter
Esomeprazol Sandoz 40 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje enterotablett innehåller 20 mg esomeprazol (som magnesiumdihydrat).
Varje enterotablett innehåller 40 mg esomeprazol (som magnesiumdihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje 20 mg enterotablett innehåller 12,90–14,76 mg sackaros och 0,81 mg glukos.
Varje 40 mg enterotablett innehåller 25,81–29,52 mg sackaros och 1,61 mg glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterotablett

20 mg:

Ljust rosa, elliptisk, filmdragerad enterotablett.

40 mg:

Rosa, elliptisk, filmdragerad enterotablett med brytskåra på båda sidorna.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazol Sandoz 20 mg/40 mg enterotabletter är indicerade för:

Vuxna

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

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

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

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

Vid kontinuerlig NSAID-behandling

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

Fortsatt behandling efter inledande iv behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom.

Ungdomar från 12 års ålder

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)

- 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* och
- förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori*
Esomeprazol Sandoz 20 mg ges tillsammans med amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg 2 gånger dagligen under 7 dagar.

Vid kontinuerlig NSAID-behandling

- läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår:
Normaldosen är 20 mg 1 gång dagligen under 4–8 veckor.
- förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter:
20 mg 1 gång dagligen.

Fortsatt behandling efter inledande iv behandling för att förebygga 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-Ellisons syndrom

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

Särskilda populationer

Patienter med nedsatt njurfunktion

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk 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 Sandoz 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 Sandoz 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka

Barn under 12 år

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

Administreringsätt

Tabletterna skall sväljas hela med vätska. Tabletterna får inte tuggas eller krossas.

För patienter med sväljsvårigheter kan tabletten suspenderas i ca ½ glas vatten (ej kolsyrat). Ingen annan vätska får användas, eftersom den magsaftresistenta drageringen kan lösas upp. Rör om tills tabletten lösts upp och drick upp vätskan omedelbart eller senast inom 15 minuter. Skölj efter med ca ½ glas vatten för att få med alla kornen. Kornen får inte tuggas eller krossas.

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

4.3 Kontraindikationer

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

Esomeprazol liksom andra protonpumpshämmare, ska inte användas samtidigt med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Långtidsbehandling

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

Vid-behovsbehandling

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

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Vid behandling med esomeprazol för eradikering av *Helicobacter pylori* skall interaktioner med alla läkemedel, som ingår i trippelbehandlingen, beaktas. Klaritromycin är en potent hämmare av CYP3A4 och därför bör kontraindikationer och interaktioner för klaritromycin beaktas när trippelterapi används till patienter, som samtidigt tar andra 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. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi 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 Sandoz. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

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), som kan vara livshotande och dödliga, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med esomeprazolbehandling.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på de allvarliga hudreaktionerna EM/SJS/TEN/DRESS och ska omedelbart söka vård hos läkare om de observerar indikativa tecken eller symtom. Esomeprazol ska sättas ut omedelbart vid tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och ytterligare medicinsk vård/noggrann övervakning ska tillhandahållas efter behov. Återsättning ska inte genomföras hos patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

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).

Interferens i laborietester

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

Hjälpämnen med känd effekt

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik

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, itrakonazol 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 iaktas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

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 påtagligt minskad exponering av atazanavir (cirka 75 % minskning i AUC, C_{max} och C_{min}). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompensterade 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 mean nelfinavir AUC, C_{max} och C_{min} med 36-39 % och mean 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).

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 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 (CYP2C19-substrat) ledde till en 45 % minskning av clearance av diazepam.

Fenytoin

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

Vorikonazol

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

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.

Cilostazol

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

Cisaprid

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och cisaprid till friska försökspersoner resulterade i en 32 % ökning av totalexponering (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden ($t_{1/2}$) men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QT-intervallet, som observerats när cisaprid gavs i monoterapi, förlängdes inte ytterligare, när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol (se avsnitt 4.4).

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.

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.

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.

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin och kinidin

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

Naproxen eller rofecoxib

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

Andra läkemedels effekter på esomeprazols farmakokinetik

Läkemedel som hämmar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseras via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av esomeprazol och en CYP3A4 hämmare, klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen) resulterade i att exponeringen (AUC) av esomeprazol dubblerades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av 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 av esomeprazol bör dock övervägas för patienter med väsentligt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling.

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

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

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data beträffande användning av esomeprazol 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 iakttas när esomeprazol förskrivs 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 bröstmjölk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av esomeprazol hos nyfödda/spädbarn. Esomeprazol Sandoz 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 dimsyn (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 biverkningar har identifierats eller misstänkts i det kliniska studieprogrammet föresomeprazol och efter godkännande för försäljning. Ingen av dessa har befunnits vara dosrelaterade: Biverkningarna klassificeras i enlighet med MedDRA:s frekvenskonvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Blodet och lymfsystemet				Leukopeni, trombocytopeni	Agranulocytos, pancytopeni	
Immunsystemet				Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock		
Metabolism och nutrition			Perifert ödem	Hyponatremi		Hypomagneseми (se avsnitt 4.4). Svår hypomagneseми kan korrelera med hypokalceми. Hypomagneseми kan också associeras med hypokaleми.
Psykiska störningar			Sömlöshet	Agitation, förvirring, depression	Aggression, hallucinationer	
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk	Yrsel, parestesi, sömnlighet	Smakförändringar		
Ögon				Dimsyn		
Öron och balansorgan			Vertigo			
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum				Bronkospasm		

	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta	Mycket sällsynta	Ingen känd frekvens
Mag-tarmkanalen		Buksmärter, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkningar, funduskörtel polyper (godartade)	Muntorrhet	Stomatit, gastrointestinal candidiasis		Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar			Förhöjning av leverenzymmer	Hepatit med eller utan gulsot	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter	
Hud och subkutan vävnad			Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag	Håravfall, fotosensitivitet	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och, bindväv och benvävnad			Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)	Artralgi, myalgi	Muskelsvaghet	
Njurar och urinvägar					Interstitiell nefrit, i somliga patienter kan njursvikt förekomma samtidigt	
Reproduktionsorgan och bröstkörtel					Gynekomasti	
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället				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

Symtom

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

Behandling

Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad proteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder skall vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för magsår och gastroesofageal refluxsjukdom, protonpumpshämmare
ATC kod: A02BC05

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

Verkningsmekanism

Esomeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H^+/K^+ -ATPas, dvs det sista steget i syrasekretionsprocessen och ger en hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion.

Farmakodynamiska effekter

Peroral dosering med esomeprazol 20 mg och 40 mg ger hämning av syrasekretionen inom en timme. Vid upprepad administrering med 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen under 5 dagar 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 symtomatisk GERD bibehålles intragastriskt pH över 4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar av en 24 timmars period. Andelen patienter, hos vilka ett intragastriskt pH över 4 bibehålls i minst 8, 12 respektive 16 timmar är för esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % respektive 24 %. Motsvarande för esomeprazol 40 mg är 97 %, 92 % respektive 56 %.

Ett samband mellan syrasekretionshämning och exponering kan ses om AUC används som surrogatparameter.

Terapeutiska effekter av syrahämning

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 symtomfrihet vid okomplicerade duodenalsår efter 1 veckas eradikeringsbehandling.

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

Under behandling med 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, möjligen relaterat till de ökade serumgastrinnivåerna, har observerats hos både barn och vuxna under långtidsbehandling med esomeprazol. Fynden anses vara utan klinisk betydelse.

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

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

Klinisk effekt

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

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

Pediatrik population

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför peroralt som magsaftresistent granulat. Inversion till R-isomeren *in vivo*, är negligerbar. Absorptionen av esomeprazol är snabb, och maximala plasmanivåer uppnås cirka 1–2 timmar efter dos. Den absoluta biotillgängligheten är 64 % efter en singeldos av 40 mg och ökar till 89 % efter upprepad dosering en gång dagligen. Motsvarande siffror för 20 mg är 50 respektive 68 %.

Samtidigt intag av föda både minskar och fördröjer absorption av esomeprazol men har ingen signifikant inverkan på esomeprazols effekt på intragastriskt pH.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Total plasmaclearance är cirka 17 l/timme efter en singeldos och cirka 9 l/timme efter upprepad dosering. Eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 1,3 timmar efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Vid dosering 1 gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering.

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

Äldre

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

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 av 20 mg

inte överskridas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumulera vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

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

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.

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

Tablettkärnan

Sackaros
Majsstärkelse
Flytande glukos
Hydroxipropylcellulosa
Povidon
Talk
Titandioxid (E171)
Metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1)
Glycerolmonostearat
Propylenglykol
Stearinsyra
Polysorbat 80
Cimetikon
Mikrokristallin cellulosa
Makrogol 6000
Krospovidon
Vattenfri kolloidal kiseldioxid
Magnesiumstearat

Tablettdragering

Hypromellos
Makrogol 6000
Titandioxid (E171)
Talk
Järnoxid, röd (E172)
Endast Esomeprazol Sandoz 20 mg: Järnoxid, gul (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackningar av Aclar/Al
18 månader

Blisterförpackningar av Al/Al
2 år

HDPE-flaskor:

2 år. Hållbarhet sedan flaskan har öppnats: 6 månader.

Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut förpackningen väl. Fuktkänsligt.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Blisterförpackningar av Al/Al och Aclar/Al
Förvaras vid högst 25°C.

HDPE-flaskor

Förvaringsanvisningar för öppnad HDPE-flaska:

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaringsanvisningar efter första öppnandet av HDPE-flaska, se avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Al/Al-blistersförpackningar med 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 x 1 och 100 enterotabletter.

Aclar/Al-blistersförpackningar med 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 x 1 och 100 enterotabletter.

HDPE-flaskor med PP-lock, torkmedel och 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 eller 250 enterotabletter.

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 kornen klumpar ihop sig.
2. Skaka sprutan i cirka 2 minuter så att tablett dispergeras.
3. Håll sprutan med spetsen uppåtriktad och kontrollera att inte spetsen täppts till.
4. Koppla sprutan med spetsen uppåtriktad till sonden.
5. Skaka sprutan och rikta den med spetsen nedåt. Injicera omedelbart 5–10 ml genom sonden. Vänd sprutan uppåt igen och skaka om (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 kvarvarande sediment i sprutan. För vissa sonder behövs det 50 ml vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14

2300 Köpenhamn S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 24841

40 mg: 24842

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 27.03.2009

Datum för den senaste förnyelsen: 02.04.2014

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

16.01.2025