

# VALMISTEYHTEEN VETO

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Acidal 20 mg kovat enterokapselit  
Acidal 40 mg kovat enterokapselit

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

### Acidal 20 mg kovat enterokapselit

Yksi kova enterokapseli sisältää: 20 mg esomepratsolia (esomepratsolimagnesiumdihydraattina).

### Acidal 40 mg kovat enterokapselit

Yksi kova enterokapseli sisältää: 40 mg esomepratsolia (esomepratsolimagnesiumdihydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Enterokapseli, kova

### Acidal 20 mg kovat enterokapselit

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

### Acidal 40 mg kovat enterokapselit

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

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Acidal-kapseleiden käyttöaiheet aikuisille ovat:

#### *Ruokatorven refluksitauti (GERD)*

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

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

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

#### *Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa tarvitsevat potilaat*

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

*Pitkäaikaishoito peptisten haavojen vuodon uusiutumisen ehkäisemiseksi laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen*

## *Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito*

Acidal-kapseleiden käyttöaiheet vähintään 12-vuotiaille nuorille ovat:

### *Ruokatorven refluksitauti (GERD)*

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

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### **Annostus**

#### Aikuiset

### Ruokatorven refluksitauti (GERD)

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

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

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

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

### Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa tarvitsevat potilaat

- *Tulehduskipulääkehoitoon liittyvien mahahaavojen hoito:*  
Tavallinen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Hoito kestää 4-8 viikkoa.
- *Riskipotilaiden tulehduskipulääkehoitoon liittyvien maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisy:*  
20 mg kerran vuorokaudessa.

### Pitkäaikaishoito peptisten haavojen vuodon uusiutumisen ehkäisemiseksi laskimoon annetun aloitushoidon jälkeen

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

### Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito

Suosittelun aloitusannos on 40 mg esomepratsolia kaksi kertaa vuorokaudessa. Sen jälkeen annosta on sovitettava yksilöllisesti ja hoitoa on jatkettava niin kauan kuin kliinisesti on tarpeen. Saatavilla olevan kliinisen tiedon perusteella suurimmalla osalla potilaista oireet pysyvät hallinnassa 80–160 mg:n vuorokausiannoksella. Yli 80 mg:n vuorokausiannoksia käytettäessä annokset on jaettava ja otettava kahdesti vuorokaudessa.

### Erityisryhmät

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

### Pediatriset potilaat

#### Vähintään 12-vuotiaat nuoret

#### Ruokatorven refluksitauti (GERD)

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

#### Helicobacter pylori -infektion aiheuttaman pohjukaissuolihaavan hoito

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

Suosittelun annostus:

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

#### Alle 12-vuotiaat lapset

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

## Antotapa

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

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

### **4.3 Vasta-aiheet**

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

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

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

#### Pitkäaikaishoito

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

#### Hoito tarvittaessa

Hoitoa tarpeen mukaan käytäviä potilaita on kehotettava ottamaan yhteyttä lääkäriinsä, jos oireiden luonne muuttuu.

#### *Helicobacter pylori* -bakteerin häätöhoito

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

#### Maha-suolikanavan infektiot

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

#### B12-vitamiinin imeytyminen

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

#### Hypomagnesemia

Vaikea-asteista hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten esomepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaniaa, kouristelua, heitehuimausta ja kammiooperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla

huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

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

#### Murtumariski

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

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

#### Muiden lääkkeiden samanaikainen käyttö

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

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

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

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

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

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

Esomepratsolin käyttö on lopetettava välittömästi vakavien ihoreaktioiden merkkien ja oireiden ilmaantuessa, ja tarvittaessa aloitettava asianmukainen lääkehoito ja potilaan tilaa seurattava tiiviisti.

Lääkitystä ei pidä aloittaa uudestaan potilaille, joilla on esiintynyt vakava ihoreaktio (EM/SJS/TEN/DRESS).

#### Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

#### Acidal-valmiste sisältää natriumia

Tämä lääke 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 lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

##### Proteaasin estäjät

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

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

Sakinaviirin (yhdessä ritonaviirin kanssa) osalta on raportoitu kohonneita pitoisuuksia (80–100 %) samanaikaisen omepratsolihoitoon (40 mg/vrk) yhteydessä. Omepratsolihoito (20 mg/vrk) ei vaikuttanut darunaviiri- (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa) eikä amprenaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa). Esomepratsolihoitolla (20 mg/vrk) ei ollut vaikutusta amprenaviiri-altistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiriä). Omepratsolihoitolla (40 mg/vrk) ei ollut vaikutusta lopinaviiri-altistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa).

##### Metotreksaatti

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

##### Takrolimuusi

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

##### Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen riippuu mahan happamuudesta

Esomepratsolihoito sekä hoito muilla proteiinipumpun estäjillä aiheuttaa mahahapon suppressiota, mikä saattaa lisätä tai vähentää niiden lääkeaineiden imeytymistä, joiden imeytyminen riippuu mahan pH:sta. Kuten muidenkin mahan happamuutta vähentävien lääkkeiden käytön yhteydessä, esomepratsolihoitoon aikana ketokonatsolin, itrakonatsolin ja erlotinibin kaltaisten lääkevalmisteiden imeytyminen voi vähentyä ja digoksiinin imeytyminen voi lisääntyä. Omepratsolin (20 mg/vrk) ja

digoksiinin samanaikainen käyttö terveillä koehenkilöillä lisäsi digoksiinin biologista hyötyosuutta 10 % (enimmillään 30 % kahdella kymmenestä koehenkilöstä). Digoksiinitoksisuutta on raportoitu harvoin. Ikääntyneiden potilaiden esomepratsolihoito suurina annoksina edellyttää kuitenkin varovaisuutta. Plasman digoksiinipitoisuuden seuranta on tällöin lisättävä.

#### CYP2C19:n välityksellä metaboloituvat lääkeaineet

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

#### Diatsepaami

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

#### Fenytoiini

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

#### Vorikonatsoli

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

#### Silostatsoli

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

#### Sisapridi

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

#### Varfariini

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

#### Klopidogreeli

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

Terveille koehenkilöille tehdyssä tutkimuksessa altistus klopidogreelin aktiiviselle metaboliitille väheni lähes 40 %, kun klopidogreelin kanssa annettiin kiinteän annoksen yhdistelmänä 20 mg esomepratsolia ja 81 mg asetyyliisalisyylihappoa, verrattuna pelkkään klopidogreeliin. Näiden tutkittavien (adenosiinidifosfaatin indusoiman) verihutaleiden aggregaation eston

maksimiarvot olivat kuitenkin samat molemmissa ryhmissä.

Havainnoivissa ja kliinisissä tutkimuksissa on raportoitu epäjohdonmukaisia tuloksia tämän farmakokineettisen/farmakodynaamisen yhteisvaikutuksen kliinisestä merkityksestä vakavien sydän- ja verisuonitapahtumien osalta. Varotoimenpiteenä esomepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella.

#### Tutkitut lääkevalmisteet, joilla ei ole kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia

##### *Amoksisilliini ja kinidiini*

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

##### *Naprokseeni tai rofekoksibi*

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

#### Muiden lääkeaineiden vaikutukset esomepratsolin farmakokinetiikkaan

##### CYP2C19-entsyymiä ja/tai CYP3A4-entsyymiä estävät lääkevalmisteet

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

##### CYP2C19-entsyymiä ja/tai CYP3A4-entsyymiä indusoivat lääkevalmisteet

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

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Raskaus

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

Varovaisuutta on noudatettava, jos valmistetta määrätään raskaana oleville naisille.

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) esomepratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

### Imetys

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



#### Hedelmällisyys

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

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn**

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

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

##### Taulukoitu yhteenveto haittavaikutuksista

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

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

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Esiintymistiheys</b>	<b>Haittavaikutukset</b>
Veri ja imukudos	Harvinainen	Leukopenia, trombosytopenia
	Hyvin harvinainen	Agranylozytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	Yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktinen reaktio/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	Perifeerinen turvotus
	Harvinainen	Hyponatremia
	Tuntematon	Hypomagnesemia (ks. kohta 4.4), vaikea-asteinen hypomagnesemia voi liittyä hypokalsemiaan. Hypomagnesemia voi liittyä myös hypokalemiaan.
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	Unettomuus
	Harvinainen	Agitaatio, sekavuus, masennus
	Hyvin harvinainen	Aggressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	Yleinen	Päänsärky
	Melko harvinainen	Heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus
	Harvinainen	Makuhäiriöt
Silmät	Harvinainen	Näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	Kiertohuimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	Bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	Vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)

	Melko harvinainen	Suun kuivuminen
	Harvinainen	Suutulehdus, maha-suolikanavan hiivasieni-infektio
	Tuntematon	Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	Maksan entsyymiarvojen suureneminen
	Harvinainen	Hepatiitti, johon voi liittyä keltaisuus
	Hyvin harvinainen	Maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on jo ennestään maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	Dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	Alopesia, valoyliherkkyys
	Hyvin harvinainen	Monimuotoinen punavihoittuma (Erythema multiforme), Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
	Tuntematon	Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	Lonkka-, ranne- tai selkärankamurtuma (ks. kohta 4.4)
	Harvinainen	Nivelkipu, lihaskipu
	Hyvin harvinainen	Lihasjeikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	Interstitiaalifrüitti; joillakin potilailla on raportoitu samanaikaista munuaisten vajaatoimintaa
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	Gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	Huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu

#### **Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

#### **4.9 Yliannostus**

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

oireenmukaista ja yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa on annettava, kuten yliannostustapauksissa yleensäkin.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Liikahappoisuuden hoitoon tarkoitetut valmisteet, Protonipumpun estäjät

ATC-koodi: A02BC05

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

#### Vaikutusmekanismi

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

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

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

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

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

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

Kun yhden viikon ajan annetaan 20 mg esomepratsolia kahdesti vuorokaudessa yhdessä sopivien antibioottien kanssa, *Helicobacter pylori* saadaan häädetyksi noin 90 %:lla potilaista.

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

Haponerityksen estäjä 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.

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

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

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

#### Pediatriset potilaat

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

#### Imeytyminen

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

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

#### Jakautuminen

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

#### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu annokseen 40 mg kahdesti vuorokaudessa annettuna saakka. Pitoisuusaikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suurenee, kun esomepratsolia annetaan toistuvasti. Tämä suureneminen on annoksesta riippuvaa, ja toistuvia annoksia käytettäessä AUC kasvaa enemmän suhteessa annokseen. Aika- ja annosriippuvuus johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähenemisestä, joka todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen sulfonimetaboliitti estävät CYP2C19-entsyymiä.

### Erityispopulaatioryhmät

#### Hitaat metaboloijat

Noin  $2,9 \pm 1,5$  %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Heillä esomepratsoli metaboloituu todennäköisesti pääasiassa CYP3A4:n kautta. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvasti 40 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa, pitoisuusaikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) oli keskimäärin 100 % suurempi kuin niillä, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli noin 60 % suurempi. Nämä havainnot eivät vaikuta esomepratsolin annostukseen.

#### Sukupuoli

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Iäkkäät

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

#### Pediatriiset potilaat

*12-18-vuotiaat nuoret:*

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

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta 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 lääkeainetta. Siksi seuraavilla haittavaikutuksilla voi olla kliinistä merkitystä:

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

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

#### Kapseli sisältää:

##### *Raakapelletit:*

kappa-karrageeni Ph.Eur.  
mikrokiteinen selluloosa  
mannitoli  
natriumhydroksidi  
natriumvetykarbonaatti

##### *Suojakalvo:*

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

##### *Enterokalvo:*

metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) dispersio 30 %  
trietyylisitraatti  
talkki  
titaanioksidi (E 171).

#### Kapselit:

##### Acidal 20 mg kovat enterokapselit:

##### *Hattuosa:*

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

##### *Runko-osa:*

liivate  
titaanioksidi (E 171)

##### Acidal 40 mg kovat enterokapselit

*Hattuosa:*

liivate

punainen rautaoksidi (E 172)

titaanioksidi (E 171)

keltainen rautaoksidi (E 172)

*Runko-osa:*

liivate

titaanioksidi (E 171)

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kestoaika**

3 vuotta.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.

Pidä purkki tiukasti suljettuna. Herkkä kosteudelle. Säilytä alkuperäispakkauksessa (läpipainopakkaus). Herkkä kosteudelle.

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

HDPE-muovipurkit, joiden polypropyleenikorkissa on kuivausainekapseli, tai polyamidi-alumiini-PVC/alumiiniläpipainopakkaus.

Pakkauskoot:

Läpipainopakkaus

*Acidal 20 mg kovat enterokapselit*

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

*Acidal 40 mg kovat enterokapselit*

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

HDPE-muovipurkit

*Acidal 20 mg kovat enterokapselit*

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

*Acidal 40 mg kovat enterokapselit*

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

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

## **6.6 Erityiset varotoimenpiteet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Oy Verman Ab

PL 164

01511 Vantaa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

Acidal 20 mg kovat enterokapselit: 28820

Acidal 40 mg kovat enterokapseli: 28821

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 02.07.2012

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 06.06.2017

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

30.8.2023



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Acidal 20 mg hårda enterokapslar  
Acidal 40 mg hårda enterokapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

#### Acidal 20 mg hårda enterokapslar

Varje hård enterokapsel innehåller: 20 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesiumdihydrat).

#### Acidal 40 mg hårda enterokapslar

Varje hård enterokapsel innehåller: 40 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesiumdihydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård

#### Acidal 20 mg hård enterokapsel

Vit, opak kapselunderdel och ljusgul, opak kapselöverdel. Kapslarna innehåller vita till benvita magsaftresistenta pellets och kan ha en karakteristisk lukt. Kapselstorlek 3.

#### Acidal 40 mg hård enterokapsel

Vit, opak kapselunderdel och ljus orange, opak kapselöverdel. Kapslarna innehåller vita till benvita magsaftresistenta pellets och kan ha en karakteristisk lukt. Kapselstorlek 1.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Acidal-kapslar 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*.

#### *För patienter som kräver kontinuerlig NSAID-behandling*

- läkning av magsår i samband med NSAID-behandling
- förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter.

*Fortsatt behandling efter inledd iv-behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår*

*Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom*

Acidal-kapslar 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
- symptomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD).

*I kombination med antibiotika för 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 inte 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. Patienter kan själva kontrollera eventuella återkommande symtom med vid-behovsdoseringen 20 mg 1 gång dagligen. Patienter som behandlas med NSAID och har risk att utveckla mag- 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 i samband med Helicobacter pylori och*
- *förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter med Helicobacter pylori-relaterade magsår.*

20 mg esomeprazol, 1 g amoxicillin och 500 mg klaritromycin, två gånger dagligen i 7 dagar.

För patienter som kräver kontinuerlig NSAID-behandling

- *Läkning av magsår i samband med NSAID-behandling:*  
Normaldosen är 20 mg 1 gång dagligen. Behandlingstiden är 4–8 veckor.
- *Förebyggande av mag- och duodenalsår i samband med NSAID-behandling hos högriskpatienter:*  
20 mg 1 gång dagligen.

Fortsatt behandling efter inledd iv-behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår

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

Behandling av Zollinger-Ellison syndrom

Den rekommenderade startdosen är esomeprazol 40 mg två gånger dagligen. Doseringen bör sedan anpassas individuellt och behandlingen fortsätta så länge det är kliniskt indicerat. Baserat på

tillgängliga kliniska data kan flertalet 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 av patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion är begränsad, bör sådana patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

#### Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. För patienter med gravt nedsatt leverfunktion bör en maximal dos på 20 mg esomeprazol 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 inte 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 skall hänsyn tas till officiella nationella, regionala och lokala riktlinjer avseende bakterieresistens, behandlingstid (vanligen 7 dagar men ibland upp till 14 dagar) och lämplig användning av antibakteriella medel. Behandlingen skall övervakas av en specialist.

Rekommenderad dosering är:

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

#### Barn under 12 år

Acidal ska inte ges till barn under 12 år, eftersom data från sådan behandling saknas.

#### Administreringssätt

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

För patienter med sväljsvårigheter kan kapslarna öppnas och innehållet blandas i ett halvt glas icke kolsyrat vatten. Inga andra vätskor får användas eftersom den magsaftresistenta drageringen kan lösas upp. Rör om och drick vätskan med pelletterna omedelbart eller inom 30 minuter. Skölj ur glaset med ett halvt glas vatten och drick ur. Pelletterna får inte tuggas eller krossas.

### 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 symtom (t.ex. markant oavsiktlig viktminskning, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) samt om ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats skall malignitet uteslutas, eftersom behandling med esomeprazol 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 *Campylobakter* (se avsnitt 5.1).

#### Absorption av vitamin B12

Liksom alla syrahämmande läkemedel kan esomeprazol minska upptaget av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta ska beaktas hos patienter med minskade kroppsdepåer eller riskfaktorer för försämrat upptag av vitamin B12 vid långtidsbehandling.

#### Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlas med protonpumpshämmare såsom esomeprazol i minst tre månader och i de flesta fall i minst ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi, såsom utmattnings, delirium, tetani, kramper, yrsel och ventrikulär arytm, kan förekomma men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. Hos flertalet drabbade patienter förbättrades hypomagnesemin efter substitutionsbehandling med magnesium och utsättande av protonpumpshämmaren. För patienter som förväntas få långtidsbehandling eller som tar protonpumpshämmare tillsammans med digoxin eller läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör läkare överväga att mäta nivåerna av magnesium innan behandling med protonpumpshämmare inleds och regelbundet under behandlingen.

#### Risk för frakturer

Protonpumpshämmare kan leda till måttligt ökad risk för frakturer i höfter, handleder och ryggrad, särskilt om de används i hög dos och under lång tid (> 1 år) och särskilt hos äldre patienter eller vid förekomst av andra kända riskfaktorer. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala frakturrisken med 10–40 %. En del av denna ökning kan bero på andra riskfaktorer.

Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ges adekvat behandling med vitamin D och kalcium.

#### 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 Acidal. 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 kombination av atazanavir med en protonpumpshämmare bedöms oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir. En esomeprazol-dos på 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. Interaktion mellan klopidogrel och esomeprazol har observerats (se avsnitt 4.5). Denna interaktions kliniska relevans är osäker. Som försiktighetsåtgärd bör esomeprazol och klopidogrel inte användas samtidigt.

Vid förskrivning av esomeprazol för 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 laboratorietester

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

#### Acidal innehåller 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 CYP2C19.

För atazanavir och nelfinavir har minskade serumnivåer rapporterats när de getts 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 för 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 för atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg 1 gång dagligen) och atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i cirka 30 % minskad exponering för 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 sakvinavir (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 för darunavir (med samtidig ritonavir) och amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för 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 protonpumpshämmare har metotrexatnivåerna ökat hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat kan ett tillfälligt uppehåll i esomeprazolbehandlingen behöva övervägas.

#### Takrolimus

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

#### Läkemedel med pH-beroende absorption

Minskad intragastrisk surhetsgrad under behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare kan minska eller öka absorptionen av läkemedel med pH-beroende absorption. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av läkemedel såsom ketoconazol, itraconazol och erlotinib minska och absorptionen av digoxin 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 rapporterats i sällsynta fall. Försiktighet ska dock iaktas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

#### Läkemedel som metaboliseras via CYP2C19

Esomeprazol hämmar CYP2C19, som är det viktigaste enzymet i metabolismen av esomeprazol. När esomeprazol kombineras med andra läkemedel, som också metaboliseras via CYP2C19, t.ex. diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin m.fl., 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-substratet diazepam.

### Fenytoin

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

### Vorikonazol

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

### Cilostazol

Omeprazol, liksom esomeprazol, fungerar som hämmare av CYP2C19. Omeprazol som gavs i doser på 40 mg till friska försökspersoner i en cross-over-studie ökade  $C_{max}$  och AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 %, och för en av dess aktiva metaboliter med 29 % respektive 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 riktområdet. Vid klinisk användning har dock enstaka fall av klinisk relevant förhöjning av INR rapporterats vid samtidig användning. Monitorering 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 peroralt dagligen) som resulterade i minskad exponering för klopidogrels aktiva metabolit med i genomsnitt 40 %, och i minskad maximal hämning av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 14 %.

I en studie på friska försökspersoner minskade exponeringen för klopidogrels aktiva metabolit med nästan 40 % när en fast doskombination av esomeprazol 20 mg + acetylsalicylsyra 81 mg gavs tillsammans med klopidogrel jämfört med när enbart klopidogrel gavs.

Dock var den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner densamma i klopidogrelgruppen som i gruppen med klopidogrel + kombinationen (esomeprazol + acetylsalicylsyra).

Motstridiga data avseende de kliniska konsekvenserna av denna farmakokinetiska/farmakodynamiska interaktion med esomeprazol när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats från både observationsstudier och kliniska studier. För säkerhets skull bör samtidig användning av esomeprazol och klopidogrel undvikas.

### Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

#### Amoxicillin och kinidin

Inga kliniskt relevanta effekter på amoxicillins eller kinidins farmakokinetik har påvisats.

#### Naproxen eller rofecoxib

Studier för utvärdering av samtidig administrering av esomeprazol och antingen naproxen eller rofecoxib visade inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner under korttidsanvändning.

### 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) för esomeprazol fördubblades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av exponeringen för esomeprazol. CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade AUC<sub>T</sub> för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering bör dock övervägas för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling.

#### Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (t.ex. rifampicin och johannesört) kan ge upphov till minskade serumnivåer av esomeprazol genom att öka metabolismen av esomeprazol.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna patienter.

### **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 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 klassificeras enligt följande frekvenser: 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 ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranylocytos, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner, t.ex. feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perifert ödem
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), allvarlig hypomagnesemi kan vara korrelerad med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Insomni
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, parestesier, somnolens
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Svindel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasm
Mag-tarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkning, funduskörtelpolyper (godartade)
	Mindre vanliga	Muntorrhet
	Sällsynta	Stomatit, gastrointestinal candidiasis
	Ingen känd frekvens	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjning av leverenzymmer
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, utslag, nässelfeber
	Sällsynta	Alopeci, 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).
Muskuloskeletala systemet	Mindre vanliga	Fraktur i höft, handled eller

och bindväv		rygggrad (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit, hos somliga patienter kan njursvikt förekomma samtidigt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Allmän sjukdomskänsla, ökad svettning

### **Rapportering av misstänkta biverkningar**

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande.

Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://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 är omeprazols S-isomer och hämmar syrasekretionen i magen genom en målstyrd verkningsmekanism. Den är en specifik hämmare av syrapumpen i parietalcellen. Både R- och S-isomeren för omeprazol har likartad farmakodynamisk aktivitet.

#### Verkningsmekanism

Esomeprazol är en svag bas som koncentreras och konverteras till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPas, d.v.s. syrapumpen, och hämmar såväl basal som stimulerad syrasekretion.

#### Farmakodynamisk effekt

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

Efter peroral dosering med 20 mg och 40 mg esomeprazol i 5 dagar till patienter med symtomatisk 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 bibehålls i minst 8, 12 och

16 timmar är för esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % respektive 24 %. Motsvarande för esomeprazol 40 mg är 97 %, 92 % respektive 56 %.

Genom att använda AUC som surrogatparameter för plasmakoncentration har ett samband mellan hämning av syrasekretion och exponering visats.

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

En veckas behandling med esomeprazol 20 mg b.i.d. och ändamålsenlig antibiotika ger framgångsrik eradikering av *H. pylori* hos ca 90 % av patienterna.

Efter en veckas eradikeringsbehandling finns inga behov av uppföljande monoterapi med antisekretoriska läkemedel för att uppnå effektiv sårhäkning och symtomfrihet vid okomplicerade duodenalsår.

I en randomiserad, dubbelblind, 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 %) till att få esomeprazol lösning för infusion (n = 375) eller placebo (n = 389). Efter endoskopisk hemostas fick patienterna antingen 80 mg esomeprazol som intravenös infusion under 30 minuter följt av 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. 30 dagar efter 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 behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler, möjligen relaterat till de ökade serumnivåerna av gastrin, har observerats hos både barn och vuxna vid långtidsbehandling med esomeprazol. Dessa fynd anses inte ha någon klinisk betydelse.

Vid långtidsbehandling med syrasekretionshämmande läkemedel har en något ökad frekvens av glandulära cystor i magen 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 mag-tarmkanalen. Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* och hos patienter som är inlagda på sjukhus möjligen också *Clostridium difficile*.

#### Klinisk effekt och säkerhet

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 med placebo som jämförelsesubstans, visade esomeprazol bättre effekt vid förebyggande av ventrikel- och duodenalsår hos patienter som använde NSAID (åldern > 60 och/eller med tidigare sår), inklusive COX-2-selektiva-NSAID.

### Pediatrik population

I en studie av pediatrika GERD-patienter (< 1 till 17 år) som fick långtidsbehandling med protonpumpshämmare utvecklade 61 % av barnen lindrigare former av ECL-cellshyperplasi utan känd klinisk signifikans och utan utvecklande av atrofisk gastrit eller karcinoidtumörer.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför peroralt som magsaftresistent pellets. 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 absorptionen 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 ger upphov till bildningen av hydroxi- och desmetylmeteroliter av esomeprazol. Den återstående delen är beroende av en annan isoform, CYP3A4, som 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 administrering. Halveringstiden i plasma för elimination är cirka 1,3 timmar efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Esomeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan doser och har ingen tendens till ackumulering vid administrering en gång dagligen.

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

### Linjäritet/icke-linjäritet

Esomeprazols farmakokinetik har studerats vid doser på upp till 40 mg 2 gånger dagligen. Ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ökar med upprepad administrering 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.

### Särskilda patientgrupper

#### Långsamma metaboliserare

Ungefär  $2,9 \pm 1,5$  % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa personer 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).

Genomsnittlig maximal plasmakoncentration ökade med ca 60 %. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

#### Kön

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

#### Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan försämrats. Metabolismen minskar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan för esomeprazol. Därför bör en maximal dos 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

Kliniska studier har inte utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom njurarna svarar för utsöndringen av esomeprazols metaboliter men inte för eliminationen av moderssubstanten 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 administrering av doserna 20 och 40 mg esomeprazol var totalexponeringen (AUC) och tiden för uppnåendet av maximal läkemedelskoncentration i plasma ( $t_{max}$ ) hos ungdomar i åldrarna 12–18 år likvärdiga med resultaten för vuxna för båda esomeprazoldoserna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, gentoxicitet samt toxicitet på reproduktion och 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 råttor med racematet har visat ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln. Dessa effekter i magsäcken hos råttor orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad magsyraproduktion och ses hos råttor efter långtidsbehandling med magsyrasekretionshämmare.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll:

##### Pelletkärna:

Kappa-karragenan Ph. Eur.

Mikrokristallin cellulosa

Mannitol

Natriumhydroxid

Natriumvätekarbonat

##### Isolerande hölje:

Polyvinylalkohol-PEG kopolymer

Natriumhydroxid

Talk  
Titandioxid (E171)  
Kolloidal hydrerad kisel

*Syreresistent hölje*

Metakrylsyra-eytlakrylatkopolymer (1:1) dispersion 30 %  
Trietylcitrat  
Talk  
Titandioxid (E171).

Kapslar:

Acidal 20 mg hård enterokapsel

*Kapsellock:*

Gelatin  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid, gul (E172)

*Kapselkropp:*

Gelatin  
Titandioxid (E171)

Acidal 40 mg hård enterokapsel

*Kapsellock:*

Gelatin  
Järnoxid, röd (E172)  
Titandioxid (E171)  
Järnoxid, gul (E172)

*Kapselkropp:*

Gelatin  
Titandioxid (E171)

## 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

## 6.3 Hållbarhet

3 år.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt. Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk av HDPE med torkmedelskapsel i polypropenlocket eller polyamid-aluminium-PVC/aluminium blister.

Förpackningsstorlekar:

Blister

*Acidal 20 mg hård enterokapsel*

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 kapslar

*Acidal 40 mg hård enterokapsel*

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 kapslar

Plastburk av HDPE

*Acidal 20 mg hård enterokapsel*

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 kapslar

*Acidal 40 mg hård enterokapsel*

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Oy Verman Ab

PB 164

01511 Vanda

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Acidal 20 mg enterokapsel, hård: 28820

Acidal 40 mg enterokapsel, hård: 28821

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 02.07.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 06.06.2017

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

30.8.2023