

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esomeprazol Oresund Pharma 40 mg injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi pullo sisältää esomepratsolia 40 mg (natriumsuolana).

Apuaine, joiden vaikutus tunnetaan

Lääkevalmiste sisältää < 1 mmol natriumia (23 mg) per 40 mg ts. käytännössä natriumiton.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kuohkea jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esomeprazol Oresund Pharma injektio-/infuusiokuiva-ainetta käytetään aikuisille:

- mahahapon erityksen ehkäisyyn, kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollista, kuten:
 - gastroesofageaalisen sairauden (GERD) hoidossa potilaille, joilla on esofagiitti ja/tai vaikeita refluksoireita.
 - tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoidossa.
 - tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisyyn riskiryhmään kuuluvilla potilaille.
- akuutin vuotavan maha- tai pohjukaissuolihaavan verenvuodon uusiutumisen ehkäisyyn hoitotoimenpiteitä sisältäneen endoskopian jälkeen

Esomeprazol Oresund Pharma injektio-/infuusiokuiva-ainetta käytetään 1–18-vuotiaille lapsille ja nuorille:

- mahahapon erityksen ehkäisyyn, kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollista, kuten
 - gastroesofageaalisen sairauden (GERD) hoidossa potilaille, joilla on erosiivinen refluksoesofagiitti ja/tai vaikeita refluksoireita.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Aikuiset

Mahahapon erityksen ehkäisyyn, kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollinen

Potilaat, jotka eivät voi käyttää suun kautta annettavaa lääkitystä, voidaan hoitaa laskimoon annettavalla 20–40 mg:n annoksella kerran vuorokaudessa. Refluksoesofagiittipotilaat tulisi hoitaa 40 mg vuorokausiannoksella. Potilaat, joiden refluksoitautia hoidetaan oirenmukaisesti, tulee hoitaa annoksella 20 mg kerran vuorokaudessa.

Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän mahahaavan hoidossa tavallinen annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Tulehduskipulääkehoitoon liittyvän maha- ja pohjukaissuolihaavan ennaltaehkäisyssä riskiryhmään kuuluvilla potilailla annos on 20 mg kerran vuorokaudessa. Tavallisesti laskimoon annettavaa hoitoa käytetään lyhytkestoisesti ja suun kautta annettavaan hoitoon tulee siirtyä mahdollisimman pian.

Verenvuodon uusiutumisen ehkäisy maha- tai pohjukaissuolihaavassa

Akuutin vuotavan maha- tai pohjukaissuolihaavan hoitotoimenpiteitä sisältäneen endoskopian jälkeen, 80 mg tulee antaa 30 minuutin bolusinfusiona, jonka jälkeen jatketaan 8 mg/h infuusioannoksella 3 vuorokauden ajan (72 tuntia).

Parenteraalisen hoitjakson jälkeen hoitoa jatketaan oraalisella happosalpaajahoidolla.

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ennen lääkkeen antoa.

Injektio

40 mg annos

5 ml valmista liuosta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan.

20 mg annos

2,5 ml tai puolet valmiista liuoksesta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Infuusio

40 mg annos

Valmis liuos annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan.

20 mg annos

Puolet valmiista liuoksesta annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

80 mg bolusannos

Käyttövalmis liuos tulee antaa jatkuvana infuusiona laskimoon 30 minuutin kuluessa.

8 mg/h annos

Käyttövalmis liuos tulee antaa jatkuvana infuusiona 71,5 tunnin kuluessa (laskettu infuusionopeus 8 mg/h; käyttöaika valmiiksi saattamisen jälkeen, ks. kohta 6.3).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

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

Vuotavat haavat: Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta. Vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille annetaan Esomeprazol Oresund Pharma 80 mg:n bolusannos, jonka jälkeen 4 mg/h jatkuvana laskimonsisäisenä infuusiona 71,5 tunnin ajan saattaa olla riittävä (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille.

Pediatriset potilaat

Annostus

1–18-vuotiaat lapset ja nuoret

Mahahapon erityksen ehkäisy, kun suun kautta annettava hoito ei ole mahdollista

Potilaat, jotka eivät voi käyttää suun kautta annettavaa lääkitystä, voidaan hoitaa parenteraalisesti annettavalla annoksella kerran vuorokaudessa osana koko GERD-hoitojaksoa (katso annokset alla olevasta taulukosta).

Tavallisesti laskimoon annettavaa hoitoa käytetään lyhytkestoisesti ja suun kautta annettavaan hoitoon on siirryttävä mahdollisimman pian.

Suosittelut laskimoon annettavatesomepratsoliannokset

Ikäryhmä	Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito	Gastroesofageaalisen refluksisairaude n oireenmukainen hoito
1–11-vuotiaat	Paino < 20 kg: 10 mg kerran vuorokaudessa Paino ≥ 20 kg: 10 mg tai 20 mg kerran vuorokaudessa	10 mg kerran vuorokaudessa
12–18-vuotiaat	40 mg kerran vuorokaudessa	20 mg kerran vuorokaudessa

Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteiden saattamisesta käyttökuntoon ennen lääkkeen antoa.

Injektio

40 mg annos

5 ml valmista liuosta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan.

20 mg annos

2,5 ml tai puolet valmiista liuksesta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

10 mg annos

1,25 ml valmista liuosta (8 mg/ml) annetaan injektiona laskimoon vähintään 3 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

Infuusio

40 mg annos

Valmis liuos annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan.

20 mg annos

Puolet valmiista liuksesta annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

10 mg annos

Neljäsosa valmiista liuksesta annetaan infuusiona laskimoon 10–30 minuutin ajan. Käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille bentsimidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Maha-suolikanavan tulehdukset

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

B₁₂-vitamiinin imeytyminen

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

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten esomepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammioperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella.

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

Murtumien riski

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40%. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Potilaille, joilla on osteoporoosiriski, on annettava voimassa olevien kliinisten hoitosuosituksen mukaista hoitoa, 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 altuille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava valmisteen Esomeprazol Oresund Pharma käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

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 EM/SJS/TEN/DRESS.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Proteaasin estäjät

Omepratsolilla on raportoitu olevan yhteisvaikutuksia eräiden proteaasin estäjien kanssa. Näiden raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä tärkeyttä ja mekanismeista ei aina ole tiedossa. Mahan happamuuden lisääntyminen omepratsolihoiton aikana saattaa muuttaa proteaasin estäjien 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 päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni noin 30% verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman omepratsoli 20 mg kerran päivässä annosta. Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 36–39% ja farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8:n keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 75–92%. Omepratsolin ja esomepratsolin samanlaisista farmakodynaamisista vaikutuksista ja farmakokineettisistä ominaisuuksista johtuen esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4) ja esomepratsolin ja nelfinaviirin samanaikainen annostelu on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

Kohonneita sakinaviirin (samanaikaisesti ritonaviirin kanssa annettaessa) seerumipitoisuuksia (80 - 100%) on raportoitu annettaessa omepratsolia (40 mg päivittäin) samanaikaisesti. Omepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta darunaviiri- (yhdessä ritonaviiriin kanssa annettuna) ja amprenaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). Omepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta amprenaviirialtistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiria). Omepratsoli 40 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta lopinaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna).

Metotreksaatti

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

Takrolimuusi

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

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen on riippuvainen pH:sta

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

CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet

Esomepratsoli estää CYP2C19:ää, joka on tärkein esomepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen kun esomepratsolia annetaan samanaikaisesti CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden, esim. diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin, fenytoiinin jne. kanssa, näiden lääkkeiden pitoisuus plasmassa voi suurentua ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Yhtään in vivo yhteisvaikutustutkimusta ei ole tehty käytettäessä suuria annoksia laskimoon annettavassa hoidossa (80 mg + 8 mg/h). Esomepratsolin vaikutukset lääkkeisiin, jotka metaboloituvat CYP2C19:n kautta, saattavat voimistua käytettäessä tätä annostelua, ja siksi potilaita tulee seurata erityisesti haittavaikutusten suhteen 3 vuorokauden laskimoon annettavan hoidon aikana.

Diatsepaami

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

Fenytoiini

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

Vorikonatsoli

Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi vorikonatsolin (CYP2C19 substraatti) C_{max} -arvoa 15% ja AUC_{τ} -arvoa 41%.

Silostatsoli

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymin inhibiittoreita. Vaihtovuoroisessa tutkimuksessa terveille henkilöille annettu 40 mg omepratsoliannos suurensi silostatsolin C_{max} -arvoa 18% ja AUC-arvoa 26%. Silostatsolin yhden aktiivisen metaboliitin C_{max} suureni 29% ja AUC 69%.

Sisapridi

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti sisapridin kanssa 40 mg esomepratsolia suun kautta, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suureni 32% ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) piteni 31%, mutta sisapridin huippupitoisuus plasmassa ei suurentunut merkittävästi. Yksinään annetun sisapridin jälkeen havaittu, lievästi pidentynyt QTc-väli ei pidentynyt enempää, kun sisapridia annettiin yhdessä esomepratsolin kanssa.

Varfariini

Kun kliinisessä tutkimuksessa annettiin suun kautta 40 mg esomepratsolia varfariinihoitoa saaville potilaille, pysyivät hyytymisajat sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tällaisen yhdistelmä-lääkityksen yhteydessä raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkitseviä INR-lukemien kohoamisia. Veren hyytyvyyden seuranta suositellaan siksi varfariinin tai muiden kumariinijohdosten ja esomepratsolin yhdistelmähoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Klopidogreeli

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

Annettaessa klopidogreelia terveille vapaaehtoisille yhdessä esomepratsolin (20 mg) ja asetyyliisalisyylihapon (81 mg) yhdistelmävalmisteen kanssa todettiin klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähentyvän lähes 40% verrattuna pelkän klopidogreelin antoon. ADP:n aiheuttaman verihitaleiden aggregaation maksimaalinen estyminen oli kuitenkin samansuuruisista molemmista ryhmistä.

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.

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 lääkkeiden vaikutukset esomepratsolin farmakokinetiikkaan

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää estävät lääkevalmisteet

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

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Lääkeaineet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19- tai CYP3A4-entsyymiä tai molempia (kuten rifampisiini ja mäkikuisma), saattavat vähentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa lisäämällä esomepratsolin metaboloitumista.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

4.6 He delmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esomeprazol Oresund Pharma raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta. Omepratsolin raseemisella seoksella epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistumisesta eivät viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin. Eläintutkimuksissa esomepratsolilla ei ole havaittu alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Raseemisella seoksella tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole viitteitä raskauteen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvista suorista eikä epäsuorista haitallisista vaikutuksista. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä Esomeprazol Oresund Pharma raskaana oleville naisille.

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

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

Imetys

Esomepratsolin erittymisestä äidinmaitoon ei ole tietoa. Ei ole riittävästi tietoa esomepratsolin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin. Esomepratsolia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Haittavaikutustaulukko

Seuraavia haittatapahtumia on todettu tai epäilty esiintyneen esomepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, kun sitä annettiin suun kautta tai laskimoon sekä markkinoille tulon jälkeen suun kautta annettaessa. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; hyvin harvinainen $< 1/10\ 000$; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Harvinainen	valkosolujen niukkuus, verihytaleniukkuus
	Hyvin harvinainen	jyväsolumukato, veren kaikkien solumuotojen niukkuus
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	ylherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	perifeerinen edeema
	Harvinainen	hyponatremia
	Tuntematon	hypomagnesemia (ks. kohta 4.4); vaikea hypomagnesemia voi korreloida hypokalsemian kanssa. Hypomagnesemian yhteydessä voi myös ilmetä hypokalemiata.
Psykykkiset häiriöt	Melko harvinainen	unettomuus

	Harvinainen	kiihtymys, sekavuus, depressio
	Hyvin harvinainen	agressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	heitehuimaus, tuntoharhat, uneliaisuus
	Harvinainen	makuhäiriöt
	Melko harvinainen	näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	keuhkoputkien seinämän sileiden lihassyiden kouristus
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	Melko harvinainen	suun kuivuminen
	Harvinainen	suutulehdus, ruoansulatuskanavan kandidaainfektio
	Tuntematon	mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	kohonneet maksa-arvot
	Harvinainen	maksatulehdus, johon saattaa liittyä keltaisuutta
	Hyvin harvinainen	maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on maksasairaus
Iho ja ihoalainen kudος	Yleinen	antopaikassa esiintyvät reaktiot*
	Melko harvinainen	dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	hiustenlähtö, valoherkkyys
	Hyvin harvinainen	erythema multiforme, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
	Tuntematon	subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks kohta 4.4)
	Harvinainen	nivelsärky, lihassärky
	Hyvin harvinainen	lihasten heikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	interstitiaalinen nefriitti; munuaisten vajaatoimintaa on joissakin potilaissa ilmennyt samanaikaisesti
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu

*Antopaikassa esiintyviä reaktioita on pääasiassa havaittu suurilla annoksilla tehdyssä tutkimuksessa, joka kesti yli 3 vuorokautta (72 tuntia) (ks. kohta 5.3).

Vaikeasti sairaiden, omepratsolia (rasemaatti) injektiona laskimoon saaneiden potilaiden palautumattomasta näön heikkenemisestä on saatu yksittäisiä raportteja. Näön heikkenemistä on esiintynyt erityisesti käytettäessä suuria annoksia, mutta kausaaliteettia ei ole osoitettu.

Pediatriiset potilaat

Toistettujen, neljän vuorokauden ajan kerran päivässä annettujen laskimonsisäisten annosten farmakokinetiikan selvittämiseksi suoritettiin satunnaistettu, avoin, monikansallinen tutkimus 0–18-vuotiailla pediatriisilla potilailla (ks. kohta 5.2). Yhteensä 57 potilasta (8 lasta ikäryhmässä 1-5 vuotta) otettiin mukaan turvallisuusarviointiin. Turvallisuustulokset olivat yhdenmukaiset esomepratsolin tunnetun turvallisuusprofiilin kanssa, eikä uusia turvallisuussignaleja todettu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahallisesta esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin rajoitetusti tietoa. 280 mg:n suun kautta otetun annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikkoutta. Kerta-annoksina 80 mg suun kautta otetut ja 308 mg laskimoon 24 tunnin kuluessa annetut esomepratsoliannokset eivät ole aiheuttaneet haitallisia seuraamuksia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin suuressa määrin, eikä se näin ollen poistu helposti dialyysissä. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, hoidon tulee olla oireenmukaista, ja supportiivinen hoito on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Happovaivojen hoitoon tarkoitetut lääkkeet, protonipumpun estäjät
ATC-koodi: A02BC05

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

Vaikutusmekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺K⁺-ATPaasi-entsyymiä - happopumppua. Se estää sekä basaalista että stimuloitua haponeritystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun esomepratsolia annettiin 20 mg suun kautta viiden päivän ajan potilaille, joilla on oireinen gastroesofageaalinen refluksisairaus, mahan pH-arvo oli yli 4 keskimäärin 13 tuntia vuorokaudesta, ja annoksella 40 mg keskimäärin 17 tuntia vuorokaudesta. Vaikutus on samanlainen riippumatta siitä, annetaanko esomepratsoli suun kautta vai laskimoon.

Haponerityksen eston ja altistuksen välinen suhde on osoitettu käyttäen AUC:ta plasman pitoisuuden sijaisparametrina esomepratsolin suun kautta annon jälkeen.

Kun 80 mg esomepratsolia annettiin bolusinfuusiona 30 minuutin aikana ja hoitoa jatkettiin jatkuvana 8 mg/h infuusiona 23,5 tunnin ajan, saatiin 24 tunnin aikana terveiden koehenkilöiden mahan pH-arvo pidettyä yli 4:n keskimäärin 21 tunnin ajan ja yli 6:n keskimäärin 11 - 13 tunnin ajan.

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

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli endoskooppisesti todettu peptisen haavan aiheuttama verenvuoto (Forrest Ia 9%, Ib 43%, Iia 38% tai Iib 10%), satunnaistettiin siten, että esomepratsoli-infuusioliuosta sai 375 ja lumelääkettä 389

potilasta. Endoskooppisesti todennetun hemostaasin jälkeen potilaat saivat joko 80 mg esomepratsolia laskimoinfuusiona 30 minuutin aikana, minkä jälkeen hoitoa jatkettiin jatkuvana 8 mg/h laskimoinfuusiona; tai lumelääkettä 72 tunnin ajan. 72 tunnin jälkeen kaikki potilaat saivat 40 mg esomepratsolia suun kautta 27 vuorokauden ajan haponerityksen estämiseksi tutkimuksen avoimessa vaiheessa. Verenvuodon uusiutumista esiintyi 3 vuorokauden kuluessa 5,9%:lla esomepratsolia saaneista potilaista ja vastaavasti 10,3%:lla lumelääkettä saaneista potilaista. 30 vuorokauden kuluessa verenvuodon uusiutumista esiintyi 7,7%:lla esomepratsolihoitoa saaneista ja vastaavasti 13,6%:lla lumelääkettä saaneista potilaista.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia. Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

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

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

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

Pediatriset potilaat

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (98 potilasta iältään 1–11 kuukautta) arvioitiin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) merkkejä ja oireita. Esomepratsolia annettiin 1 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan (avoin vaihe), ja 80 potilaalla 4 lisäviikon ajan (kaksoissokeutettu, hoidon lopetusvaihe). Esomepratsolin ja lumelääkkeen välillä ei ollut merkittävää eroa ensisijaisessa päätetapahtumassa oireiden pahenemisesta johtaneeseen keskeyttämiseen.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (52 potilasta iältään < 1 kuukauden) arvioitiin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli GERD-oireita. Esomepratsolia annettiin 0,5 mg/kg suun kautta kerran vuorokaudessa vähintään 10 vuorokauden ajan. Merkittävää eroa esomepratsolin ja lumelääkkeen välillä ei ollut ensisijaisessa päätepisteessä, ruokatorven refluksisairauden oireiden esiintymismäärän muuttumisessa perustasosta.

Pediatristen tutkimusten tulokset osoittavat lisäksi, että 0,5 mg/kg esomepratsolin antaminen < 1 kuukauden ikäisille lapsille ja 1,0 mg/kg esomepratsolin antaminen 1–11 kuukauden ikäisille lapsille vähensi keskimääräistä prosentuaalista aikaa jolloin ruokatorven sisäinen pH < 4. Turvallisuusprofiili on ilmeisesti samankaltainen kuin aikuisilla havaittu.

Tutkimuksessa, jossa pediatriset GERD-potilaat (iältään alle yhdestä 17 ikävuoteen) saivat pitkäaikaishoitoa protonipumppusalpaajalla, 61%:lle lapsista kehittyi lievä ECL-soluhyperplasia, jonka kliininen merkitys on tuntematon, ja ilman atrooppisen gastritiin tai karsinoidikasvaimien kehittymistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa terveillä koehenkilöillä noin 0,22 l/kg. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin 97-prosenttisesti.

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suurenee toistuvien esomepratsoliannosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaa, ja seurauksena on toistuvia annoksia käytettäessä ei-lineaarinen suhde AUC ja annoksen välillä. 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.

Toistettujen 40 mg:n laskimoon annettujen injektoiden jälkeen keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa on noin 13,6 mikromoolia litrassa. Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa vastaavien suun kautta otettujen annosten jälkeen on noin 4,6 mikromoolia litrassa. Laskimonsisäisen annon jälkeen kokonaisaltistus on hieman suurempi (noin 30%) kuin suun kautta tapahtuneen annon jälkeen. 30 minuuttia kestäneen laskimoon annetun esomepratsoli-infuusion (40 mg, 80 mg tai 120 mg) jälkeen kokonaisaltistus suurenee annoslineaarisesti, kun hoitoa jatketaan jatkuvana 4 mg/h tai 8 mg/h infuusiona 23,5 tunnin ajan.

Erityspotilasryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 2,9 ± 1,5%:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 40 mg esomepratsolia suun kautta, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala oli heillä keskimäärin 100% suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni noin 60%. Vastaavanlaisia eroja on havaittu, kun esomepratsolia on annettu laskimoon. Näillä löydöksillä ei ole vaikutusta esomepratsolin annostukseen.

Sukupuoli

Suun kautta annetun 40 mg:n esomepratsolikerta-annoksen jälkeen keskimääräinen kokonaisaltistus on noin 30% suurempi naisilla kuin miehillä. Toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa sukupuolten välillä ei ollut eroja. Vastaavanlaisia eroja on havaittu, kun esomepratsolia on annettu laskimoon. Näillä löydöksillä ei ole vaikutusta esomepratsolin annostukseen.

Maksan vajaatoiminta

Esomepratsolin metabolia voi lievää tai keskivaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla heikentyä. Metabolia hidastuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, ja tällöin esomepratsolin plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala kaksinkertaistuu. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei 20 mg:n enimmäisannosta saa ylittää GERD-potilailla. Potilaille, joilla on vuotavat haavat ja vaikea maksan vajaatoiminta, voi enimmäisannos 4 mg/h jatkuvana infuusiona laskimoon 71,5 tunnin ajan olla riittävä 80 mg:n aloitusboluksen jälkeen. Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumista ipumusta, kun sitä käytetään kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

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

Iäkkäät

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

Pediatriiset potilaat

Satunnaistetussa, avoimessa ja monikansallisessa, toistuvalla annoksella tehdyssä tutkimuksessa esomepratsolia annettiin 3 minuutin injektiona kerran vuorokaudessa neljän päivän ajan. Tutkimukseen sisältyi yhteensä 59 pediatria potilasta (0–18 vuotta), joista 50 (7 lasta ikäryhmässä 1–5 vuotta) oli tutkimuksessa mukana loppuun asti ja jotka arvioitiin esomepratsolin farmakokinetiikan suhteen.

Alla oleva taulukko kuvaa systemaattisen altistumisen esomepratsolille laskimoon annetun 3-minuutin injektion jälkeen pediatriassa potilaissa ja aikuisissa. Taulukossa esitetyt arvot ovat geometrisia keskiarvoja (vaihtelu). 20 mg:n annos aikuisille annettiin 30-minuutin infuusiona. $C_{ss,max}$ -arvot mitattiin 5 minuuttia annostuksen jälkeen kaikissa pediatriassa ryhmissä ja 7 minuuttia annostuksen jälkeen aikuisissa, jotka annostettu 40 mg: annoksella, ja infuusion lopettamisen jälkeen aikuisissa, jotka annostettu 20 mg:n annoksella.

Ikäryhmä	Annosryhmä	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss,max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 kk*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 kk*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 vuotta	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 vuotta	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 vuotta	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Aikuiset	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

*Ikäryhmään 0–1 kuukautta kuuluva potilas määritettiin potilaaksi, jonka korjattu ikä oli ≥ 32 täyttä viikkoa ja < 44 täyttä viikkoa, kun korjattu ikä tarkoitti sikiöiän ja syntymänjälkeisen iän summaa täysinä viikkoina. Ikäryhmään 1–11 kuukautta kuuluvien potilaiden korjattu ikä oli ≥ 44 täyttä viikkoa.

**kaksi potilasta suljettiin pois: 1 hyvin todennäköinen huono CYP2C19 metaboloija ja 1 rinnakkaisessa CYP3A4 inhibiittori hoidossa.

Malliin perustuvat ennusteet osoittavat, että kun esomepratsolia annetaan laskimoon 10 minuutin infuusiona, $C_{ss,max}$ -arvo pienenee kaikissa ikä- ja annosryhmissä keskimäärin 37–49%:lla, 20 minuutin infuusiona annettaessa 54–66%:lla ja 30 minuutin infuusiona annettaessa 61–72%:lla verrattuna 3-minuutin injektiona annettuun annokseen.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenisuutta sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille. Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkettä. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä.

Rotilla raseemista seosta käyttäen tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisen aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta, ja niitä havaitaan rotilla, joille on annettu hapon erityksen estäjiä pitkään. Esomepratsolin laskimoformulaation prekliinisessä ohjelmassa ei havaittu viitteitä verisuoniärsytyksestä, mutta subkutaanisen (paravenoosin) annostelun jälkeen todettiin injektioaikan lievä kudosten tulehdusreaktio (ks. kohta 4.8).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Dinatriumedetaatti
Natriumhydroksidi (pH:n säätämiseen)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

2 vuotta.

Kestoaika valmiiksi saattamisen jälkeen

Valmisteen on osoitettu säilyvän kemiallisesti ja fysikaalisesti stabiilina 12 tuntia 30 °C:ssa. Mikrobiologisista syistä valmiste tulisi käyttää välittömästi.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle. Pulloja voidaan kuitenkin säilyttää pahvikotelon ulkopuolella normaalissa valaistuksessa korkeintaan 24 tuntia. Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

5 millilitran väritön lasipullo (tyypin I lasi). Klorobutylikumitulppa ja alumiinikorkki, jossa on muovinen sinettikansi.

Pakkauskoot: 10 pulloa, 50 pulloa

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmiista liuksesta on ennen antoa tarkistettava silmämääräisesti, ettei liuos sisällä partikkeleita tai ole värjäytynyt. Vain kirkasta liosta voi käyttää. Kertakäyttöön.

Jos kaikkea lääkepullossa olevaa liosta ei tarvita, käyttämättä jäänyt liuos on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

40 mg:n injektio

Injektioliuos (8 mg/ml) valmistetaan lisäämällä 5 ml laskimoon antoon tarkoitettua 0,9 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä 40 mg esomepratsolia sisältävään pulloon.

Valmis liuos on kirkasta, väritöntä tai hieman kellertävää.

40 mg:n infuusio

Infuusio-liuos valmistetaan liuottamalla yhden 40 mg esomepratsolia sisältävän lääkepallon sisältö korkeintaan 100 ml:aan laskimoon antoon tarkoitettua 0,9 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä.

80 mg:n infuusio

Infuusio-liuos valmistetaan liuottamalla kahden 40 mg esomepratsolia sisältävän lääkepallon sisällöt korkeintaan 100 ml:aan laskimoon antoon tarkoitettua 0,9 mg/ml natriumkloridi-injektionestettä.

Valmis liuos on kirkas ja väritön tai hieman kellertävä.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

42262

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: {PP kuukausi VVVV}

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

22.05.2024

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazol Oresund Pharma 40 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller esomeprazol 40 mg som natriumsalt.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 40 mg, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.
Vitt eller benvitt poröst pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazol Oresund Pharma för injektion och infusion är indicerad för vuxna för:

- Syrasekretionshämmande behandling när peroral behandling inte är möjligt, vid:
 - gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) hos patienter med esofagit och/eller allvarliga refluxsymptom.
 - läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår.
 - förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter.
- Att förebygga reblödning efter terapeutisk endoskopi vid akut blödande ventrikel- eller duodenalsår

Esomeprazol Oresund Pharma för injektion och infusion är indicerad för barn och ungdomar i åldern 1 till 18 år för:

- Syrasekretionshämmande behandling, när peroral behandling inte är möjligt, vid:
 - gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) hos patienter med erosiv refluxesofagit och/eller allvarliga refluxsymptom.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Behandling av syrearterade sjukdomar, när peroral behandling inte är möjligt

Patienter som inte kan ta läkemedel oralt kan behandlas parenteralt med 20–40 mg en gång dagligen.

Patienter med refluxesofagit ska behandlas med 40 mg en gång dagligen. Patienter som får symptomatisk behandling för refluxsjukdom ska behandlas med 20 mg en gång dagligen.

Vid läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår är den vanliga dosen 20 mg en gång dagligen. Vid förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår, ska riskpatienter behandlas med 20 mg en gång dagligen.

Intravenös behandling är oftast kortvarig och övergången till oral behandling ska ske snarast möjligt.

Förebygga reblödning av ventrikel- och duodenalsår

Efter terapeutisk endoskopi vid akut blödande ventrikel- eller duodenalsår ska 80 mg ges som en bolusinfusion under 30 minuter, följt av en kontinuerlig intravenös infusion av 8 mg/h under 3 dagar (72 timmar).

Den parenterala behandlingsperioden ska efterföljas av oral syrahämmande behandling.

Administreringssätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Injektion

40 mg-dos

5 ml av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) ska ges som intravenös injektion över en period av minst 3 minuter.

20 mg-dos

2,5 ml eller hälften av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) ska ges som intravenös injektion över en period av minst 3 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

Infusion

40 mg-dos

Den färdigberedda lösningen ska ges som intravenös infusion över en period av 10–30 minuter.

20 mg-dos

Hälften av den färdigberedda lösningen ska ges som intravenös infusion över en period av 10–30 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

80 mg bolusdos

Den färdigberedda lösningen ska ges som en kontinuerlig intravenös infusion under 30 minuter.

8 mg/h-dos

Den färdigberedda lösningen ska ges som en kontinuerlig intravenös infusion över en period av 71,5 timmar (beräknad infusionshastighet 8 mg/h. Se avsnitt 6.3 för hållbarhet av färdigberedd lösning).

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

GERD: 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 Esomeprazol Oresund Pharma inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Blödande sår: Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. För patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan en dos på 4 mg/h under 71,5

timmar vara tillräcklig som uppföljning efter den initiala bolusdosen på 80 mg Esomeprazol Oresund Pharma för infusion (se avsnitt 5.2)

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter.

Pediatrik population

Dosering

Barn och ungdomar i åldern 1 till 18 år

Behandling av syrarelaterade sjukdomar, när peroral behandling inte är möjligt

Patienter som inte kan ta orala läkemedel kan behandlas parenteralt en gång dagligen, som del av en fullständig behandlingsperiod för GERD (se doser i tabellen nedan).

Intravenös behandling är oftast kortvarig och övergången till oral behandling ska ske snarast möjligt.

Rekommenderade intravenösa doser av esomeprazol

Åldersgrupp	Behandling av erosiv refluxesofagit	Symptomatisk behandling av GERD
1–11 år	Vikt < 20 kg: 10 mg en gång dagligen Vikt ≥ 20 kg: 10 mg eller 20 mg en gång dagligen	10 mg en gång dagligen
12–18 år	40 mg en gång dagligen	20 mg en gång dagligen

Administreringsätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Injektion

40 mg-dos

5 ml av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) skall ges som intravenös injektion under en tid av minst 3 minuter.

20 mg-dos

2,5 ml eller hälften av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) skall ges som intravenös injektion under en tid av minst 3 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

10 mg-dos

1,25 ml av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) skall ges som intravenös injektion under en tid av minst 3 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

Infusion

40 mg dos

Den färdigberedda lösningen skall ges som intravenös infusion under en tid av 10–30 minuter.

20 mg dos

Hälften av den färdigberedda lösningen skall ges som intravenös infusion under en tid av 10–30 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

10 mg dos

En fjärdedel av den färdigberedda lösningen skall ges som intravenös infusion under en tid av 10–30 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Gastrointestinala infektioner

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

Absorption av vitamin B₁₂

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

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom esomeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattnings, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytm 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 sjukvårdspersonal ska överväga att sätta ut Esomeprazol Oresund Pharma. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Kombination med andra läkemedel

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

Esomeprazol är en CYP2C19-hämmare. När behandling med esomeprazol påbörjas eller avslutas ska risken för interaktioner med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion

mellan klopidogrel och esomeprazol har observerats (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av denna interaktion är oviss. För säkerhets skull ska samtidig användning av esomeprazol och klopidogrel undvikas.

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 i laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med esomeprazol avbrytas minst 5 dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik

Proteashämmare

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

För atazanavir och nelfinavir har minskade serumnivåer rapporterats när de givits tillsammans med omeprazol och samtidig administrering rekommenderas inte. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en påtagligt minskad exponering av atazanavir (cirka 75 % minskning i AUC, C_{max} och C_{min}). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompensterade inte för den inverkan som omeprazol hade 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).

Metotrexat

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

Takrolimus

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

Läkemedel med pH-beroende absorption

Minskad intragastrisk surhetsgrad under behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare kan minska eller öka absorptionen av läkemedel med absorption beroende på gastrisk pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av läkemedel, som till exempel ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorption av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av friska försökspersoner med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av tio försökspersoner). Digoxintoxicitet har rapporterats sällan. 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, kan plasmakoncentrationen av dessa läkemedel öka och en dossänkning kan behövas. Inga *in vivo* interaktionsstudier har utförts med intravenös högdosregim (80 mg + 8 mg/h). Effekten av esomeprazol på läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 kan vara mera uttalad under denna regim och patienter ska kontrolleras noggrant med avseende på biverkningar under den 3 dagar långa perioden av intravenös behandling.

Diazepam

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

Fenytoin

Samtidig oral 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 (ett CYP2C19-substrat) med 15 % respektive 41 %.

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 oralt 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 QTc intervallet, som observerats när cisaprid gavs i monoterapi, förlängdes inte ytterligare, när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol.

Warfarin

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

Klopidogrel

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

När klopidogrel gavs tillsammans med en fast kombinationsdos av esomeprazol 20 mg + 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 produktgruppen med klopidogrel respektive i produktgruppen med klopidogrel + kombinationen (esomeprazol+ acetylsalicylsyra).

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

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin och kinidin

För esomeprazol har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner med amoxicillin eller kinidin identifierats.

Naproxen eller rofecoxib

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

Andra läkemedels effekter på esomeprazols farmakokinetik

Läkemedel som hämmar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseras via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av esomeprazol oralt 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_t för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering bör dock övervägas för patienter med väsentligt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling.

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkt 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 Eesomeprazol Oresund Pharma under graviditet är otillräckliga. Epidemiologiska data från ett större antal graviditeter som exponerats för racematet omeprazol tyder inte på missbildningar eller fostertoxicitet. Djurstudier med esomeprazol tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter avseende embryonal/fetal utveckling. Djurstudier med racematet tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter, avseende dräktighet, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas när Eesomeprazol Oresund Pharma 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. Eesomeprazol 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

Eesomeprazol har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel (mindre vanlig) och synstörningar (mindre vanliga) 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 av läkemedlet har rapporterats i det kliniska prövningsprogrammet (oralt och parenteralt) för esomeprazol och efter marknadsföringen av den orala läkemedelsformen. Biverkningarna klassificeras efter frekvens: mycket vanliga $\geq 1/10$; vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; mycket sällsynta $< 1/10\ 000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perifert ödem
	Sällsynta	Hyponatremi

	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4); svår hypomagnesemi kan korrelera med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiatriska störningar	Mindre vanliga	Sömlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Dåsighet, parestesier, sömnhet
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	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 leverenzymerna
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Reaktioner vid administreringsstället*
	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag
	Sällsynta	Hårfall, fotosensitivitet
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	Ingen känd frekvens	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Mindre vanliga	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvaghet
Njurar- och urinvägar	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit, i somliga patienter kan njursvikt förekomma samtidigt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Allmän sjukdomskänsla, ökad svettning
---	-----------	---------------------------------------

*Reaktioner vid administreringsstället har huvudsakligen observerats i en studie med hög-dos exponering under 3 dagar (72 timmar) (se avsnitt 5.3).

Hos svårt sjuka patienter har i enstaka fall irreversibla synstörningar rapporterats vid behandling med höga doser av omeprazol (racematet) givet som intravenös injektion. Inget orsakssamband har dock kunnat fastställas.

Pediatrik population

En randomiserad, öppen, multinationell studie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för upprepade intravenösa doser av esomeprazol en gång dagligen under 4 dagar till pediatrika patienter i åldern 0 till 18 år (se avsnitt 5.2). Sammanlagt 57 patienter (8 barn i åldersgrupp 1-5 år) var inkluderade i säkerhetsutvärderingen. Säkerhetsresultaten var konsistenta med den kända säkerhetsprofilen för esomeprazol, och inga nya säkerhetssignaler identifierades.

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 via:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenhet av avsiktlig överdosering är mycket begränsad. Symtom som beskrivs i samband med 280 mg peroralt är gastrointestinala symtom och matthet. Orala singeldoser på 80 mg och intravenösa doser på 308 mg esomeprazol under 24 timmar har tolererats väl. Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad proteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder skall vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Syrahämmande medel, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC05

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

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. Denna effekt är densamma oavsett om esomeprazol administreras peroralt eller intravenöst.

Ett samband mellan syrasekretionshämning och exponering kan ses, efter peroral administrering, om AUC används som surrogatparameter för plasmakoncentrationen.

Under intravenös administrering av 80 mg esomeprazol som en bolusinfusion under 30 minuter följt av en kontinuerlig intravenös infusion av 8 mg/h under 23,5 timmar bibehölls intragastriskt pH över 4 och pH över 6 i genomsnitt 21 timmar respektive 11–13 timmar hos friska frivilliga under de 24 timmarna.

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

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 behandling med protonpumpshämmare, 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 peroral 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*.

Pediatrik population

I en placebokontrollerad studie (98 patienter i åldern 1–11 månader) utvärderades effekt och säkerhet för patienter med tecken och symtom på GERD. Esomeprazol 1 mg/kg en gång dagligen administrerades peroralt i 2 veckor (öppen fas) och 80 patienter inkluderades för ytterligare 4 veckor (dubbelblind fas med behandling/utsättning). Det förelåg ej någon signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo vad gäller det primära effektmåttet tid till utsättning på grund av symtomförsämring.

I en placebokontrollerad studie (52 patienter i åldern <1 månad) utvärderades effekt och säkerhet hos patienter med GERD-symtom. Esomeprazol 0,5 mg/kg en gång dagligen administrerades peroralt i minst 10 dagar. Det förelåg ej någon signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo vad gäller det primära effektmåttet ändring från baseline av antalet förekomster av GERD-symtom.

Resultaten från de pediatrika studierna visar vidare att 0,5 mg/kg respektive 1,0 mg/kg esomeprazol till spädbarn i åldern <1 månad respektive 1 till 11 månader reducerade den genomsnittliga

procentandelen av tiden med ett pH < 4 i esofagus. Säkerhetsprofilen tycktes vara jämförbar med den som observeras hos vuxna.

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

Distribution

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

Metabolism

Esomeprazol metaboliseras fullständigt via cytokrom P450 systemet (CYP). Huvuddelen av metabolismen av esomeprazol 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, sk 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 en gång dagligen. Vid dosering en gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering.

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Total exponeringen (AUC) ökar efter upprepad dosering av esomeprazol. Denna ökning är dosberoende och resulterar i ett icke-linjärt dos/AUC förhållande 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.

Medelvärde för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) efter upprepade injektioner på 40 mg är 13,6 µmol/l. Medelvärde för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) för motsvarande perorala doser är 4,6 µmol/l. En mindre ökning (cirka 30 %) ses i total exponering för intravenös jämfört med peroral tillförsel. Ökningen i total exponering efter intravenös administrering av esomeprazol som en 30-minuters infusion (40 mg, 80 mg eller 120 mg) följt av en kontinuerlig infusion (4 mg/h eller 8 mg/h) under 23,5 timmar är doslinjär.

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 en gång dagligen var medelvärde av total exponeringen ca 100 % högre hos långsamma metaboliserare än hos individer, som har ett fungerande CYP2C19 enzym (snabba metaboliserare). Maximal plasmakoncentration ökade med ca 60 %. Liknande skillnader har man sett efter intravenös administrering av esomeprazol. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Kön

Efter en peroral singeldos på 40 mg esomeprazol är medelvärdet av totalexponeringen ca 30 % högre hos kvinnor än hos män. Ingen könsskillnad ses efter upprepad administrering en gång dagligen. Liknande skillnader har man sett efter intravenös administrering av esomeprazol. 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 totalexponeringen för esomeprazol. Därför bör en maximal dos av 20 mg inte överskridas till GERD-patienter med gravt nedsatt leverfunktion. För patienter med blödande sår och gravt nedsatt leverfunktion kan en maximal kontinuerlig intravenös infusionsdos på 4 mg/h under 71,5 timmar vara tillräcklig som uppföljning av den initiala bolusdosen på 80 mg. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumuleras vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats i kliniska prövningar. Eftersom njurarna svarar för utsöndringen av esomeprazols metaboliter men inte för eliminationen av modersubstansen, 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

I en randomiserad, öppen, multinationell studie med upprepad dosering administrerades esomeprazol som en 3-minuters injektion en gång dagligen under fyra dagar. Studien inkluderade sammanlagt 59 pediatrika patienter i åldern 0 till 18 år varav 50 patienter (7 barn i åldersgrupp 1-5 år) fullföljde studien och utvärderades för farmakokinetiken hos esomeprazol.

Tabellen nedan beskriver den systematiska exponeringen för esomeprazol följande intravenösa administrering som 3-minuters injektion i pediatrika patienter och friska vuxna. Värdena i tabellen är geometriska medelvärden (variationsvidd). Dosen om 20 mg för vuxna administrerades som 30-minuters infusion. $C_{ss,max}$ -värden mättes 5 minuter efter doseringen i alla pediatrika grupper och 7 minuter efter doseringen i vuxna doserade med 40 mg och efter avslutad infusion i vuxna doserade med 20 mg.

Åldersgrupp	Dosgrupp	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss,max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 månader*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 månader*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 år	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 år	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 år	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Vuxna	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

*En patient i åldersgruppen 0 till 1 månad definierades som en patient med en korrigerad ålder av ≥ 32 fullbordade veckor och < 44 fullbordade veckor, där den korrigerade åldern var summan av gestationsåldern och åldern efter födseln i fullbordade veckor. En patient i åldersgruppen 1-11 månader hade en korrigerad ålder av ≥ 44 fullbordade veckor.

**Två patienter exkluderades: en mycket sannolik långsam CYP2C19-metaboliserare och en på samtidig behandling med CYP3A4-inhibitor.

Modellbaserade förutsägelser indikerar att $C_{ss,max}$ efter intravenös administrering av esomeprazol som en 10-minuters, 20-minuters respektive 30-minuters infusion reduceras med i genomsnitt 37-49 %, 54-

66 % respektive 61-72 % i samtliga ålders- och dosgrupper jämfört med när dosen administreras som en 3-minuters injektion.

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. I det icke-kliniska programmet för esomeprazol intravenös beredning fanns inga tecken på vaso-irritation, men däremot observerades en lätt vävnadsinflammatorisk reaktion vid injektionsstället efter subkutan (paravenös) injektion (se avsnitt 4.8).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet för färdigberedd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av färdigberedd lösning har dokumenterats för 12 timmar vid 30 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör färdigberedda lösningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Injektionsflaskan kan förvaras utanför ytterkartongen, exponerad för normalt inomhusljus, i 24 timmar. Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och inne håll

Injektionsflaska à 5 ml av färglöst glas, typ I. Propp av klorbutyl. Aluminiumkapsyl och flip-off plastlock.

Förpackningar: 10 injektionsflaska, 50 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Den färdigberedda lösningen ska inspekteras visuellt beträffande partiklar och missfärgning före användning. Endast klar lösning ska administreras. Endast för engångsbruk.

Om det färdigberedda innehållet i injektionsflaskan inte behövs i sin helhet skall ej använt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

Injektion 40 mg

Lösningen för injektion (8 mg/ml) iordningställs genom att tillsätta 5 ml 0,9 mg/ml natriumkloridlösning för intravenöst bruk till injektionsflaskan med 40 mg esomeprazol.

Den färdigberedda lösningen för injektion är klar och färglös till väldigt svagt gul.

Infusion 40 mg

Lösningen för infusion iordningställs genom att lösa upp innehållet i en injektionsflaska med 40 mg esomeprazol i upp till 100 ml 0,9 mg/ml natriumkloridlösning för intravenöst bruk.

Infusion 80 mg

Lösningen för infusion iordningställs genom att lösa innehållet i två injektionsflaskor med 40 mg esomeprazol i upp till 100 ml 0,9 mg/ml natriumklorid för intravenöst bruk.

Den färdigberedda lösningen för infusion är klar och färglös till svagt gul.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

42262

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: {DD månad ÅÅÅÅ}

Datum för den senaste förnyelsen: {DD månad ÅÅÅÅ}

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

22.05.2024