

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esomeprazole Orifarm 10 mg enterorakeet oraalisuspensiota varten, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää: 10 mg esomepratsolia (esomepratsolimagnesium).

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan: Yksi annospussi sisältää 4 mg sakkaroosia ja 3 g glukoosia. Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterorakeet oraalisuspensiota varten, annospussi.

Sekoitus vaaleankeltaisia ja luonnonvalkoisia tai kermanvärisiä hienoja rakeita. Oraalisuspensio on paksua, vaaleankeltaista nestettä, joka sisältää suspensoituja pellettejä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Esomeprazole Orifarm -enterorakeiden käyttöaihe on ensisijaisesti:

Pediatriset potilaat

1-11-vuotiaat lapset

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- endoskooppisesti todetun eroosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito (GERD).

Yli 4-vuotiaat lapset

Helicobacter pylorin aiheuttaman pohjukaisulihaavan hoitoon yhdessä antibioottien kanssa.

Aikuiset ja nuoret 12:sta ikävuodesta lähtien

Käyttöaiheet 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille on kuvattu esomepratsolia sisältävien enterotablettien yhteydessä.

Esomeprazole Orifarm -enterorakeita voivat käyttää myös ne potilaat, joilla on vaikeuksia niellä dispersoituja esomepratsolia sisältäviä enterotabletteja.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

1-11-vuotiaat lapset (paino \geq 10 kg)

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- Endoskooppisesti todetun eroosiivisen refluksiesofagiitin hoito
 - Paino \geq 10 kg - <20 kg: 10 mg kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan.
 - Paino \geq 20 kg: 10 mg tai 20 mg kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan.
- Gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) oireenmukainen hoito

- 10 mg kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan.

Yli 1 mg/kg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu.

Yli 4 vuotiaat lapset

Helicobacter pylorin aiheuttaman pohjukaisuolihaavan hoito

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

Hoidon tulee tapahtua erikoislääkärin valvonnassa.

Annostussuositus:

Paino	Annostus
< 30 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Esomepratsolia 10 mg, amoksisilliiniä 25 mg/kg ja klaritromysiiniä 7,5 mg/kg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.
30 - 40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Esomepratsolia 20 mg, amoksisilliiniä 750 mg ja klaritromysiiniä 7,5 mg/kg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.
> 40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Esomepratsolia 20 mg, amoksisilliiniä 1 g ja klaritromysiiniä 500 mg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.

Alle 1-vuotiaat lapset

Kokemus esomepratsolihoitosta alle 1-vuotiailla lapsilla on rajallista ja hoitoa ei tämän vuoksi suositella (katso kohta 5.1).

Aikuiset ja nuoret 12:sta ikävuodesta lähtien

12-vuotiaiden ja sitä vanhempien potilaiden annostus, ks. esomepratsolia sisältävien enterotablettien valmisteyhteenvedo.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

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

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, 20 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää. 1–11-vuotiailla, vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, 10 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille henkilöille.

Antotapa

10 mg annoksen valmistamiseksi yhden 10 mg annospussin sisältö tyhjennetään lasiin, jossa on 15 ml hiilihapotonta vettä. 20 mg annoksen valmistamiseksi kahden 10 mg annospussin sisältö tyhjennetään lasiin, jossa on 30 ml hiilihapotonta vettä. Liuosta sekoitetaan, kunnes rakeet ovat

liuonneet ja liuoksen annetaan sakeentua muutaman minuutin ajan. Sekoitetaan uudelleen ja juodaan 30 minuutin kuluessa. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata. Lasi huuhdellaan 15 ml:lla vettä ja huuhteluvesi juodaan.

Jos potilaalla on nenämahaletku tai gastrostomialetku, ks. sekoitus- ja anto-ohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsimidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

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

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (esim. merkittävää selittämätöntä painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksennuksia tai -ulosteita) ja kun epäillään mahahaavaa tai se on todettu, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, koska esomepratsolihoito voi lievittää oireita ja viivästyttää diagnoosia.

Pitkäaikaishoito

Pitkäaikaishoitoa saavia potilaita (etenkin niitä, joiden hoito on kestänyt yli vuoden) on seurattava säännöllisesti. Pitkäaikaishoito on indikoitu aikuisille ja 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille (ks. kohta 4.1).

Käyttö tarpeen mukaan

Potilaita, jotka käyttävät esomepratsolia tarpeen mukaan, kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli heidän oireidensa luonne muuttuu. Tarpeen mukaista hoitoa ei ole tutkittu lapsilla ja siksi sitä ei suositella lapsipotilaille.

Helicobacter pylorin häätö

Käytettäessä esomepratsolia *Helicobacter pylorin* häätöön, muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vasta-aiheet (lääkeinteraktiot) tulee ottaa huomioon. Klaritromysiini on tehokas CYP3A4:n estäjä ja siten vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa tulee huomioida potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät CYP 3A4:n välityksellä metaboloituvia valmisteita (esim. sisapridi).

Maha-suolikanavan tulehdukset

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

B12-vitamiinin imeytyminen

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

Hypomagnesemia

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 kammiooperäisiä rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella. Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

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. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa 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 esomepratsolivalmisteen 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-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Klopidoogreelin ja esomepratsolin välillä on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5). Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. Varoitoimenpiteenä esomepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Myös määrättäessä esomepratsolia tarpeen mukaisena hoitona, on huomioitava mahdolliset yhteisvaikutukset muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden kanssa, sillä esomepratsolin pitoisuus plasmassa vaihtelee (ks. kohta 4.5).

Sisältää sakkaroosia ja glukoosia

Valmiste sisältää sakkaroosia ja glukoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö tai sakkaroosi-isomaltaasinpuutos, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

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 omepratsoli-hoidon 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) plasmapitoisuuksia (80–100 %) on raportoitu annettaessa omepratsolia (40 mg päivittäin) samanaikaisesti. Omepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta darunaviiri- (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna) ja amprenaviirialtistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). Esomepratsoli 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

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

Takrolimuusi

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

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen on riippuvainen mahan pH:sta

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

CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet

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

Diatsepaami

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

Fenytoiini

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

Vorikonatsoli

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

Silostatsoli

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymien 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, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suureni 32 % ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) piteni 31 %, mutta sisapridin huippupitoisuus plasmassa ei suurentunut merkittävästi. Kun sisapridia annettiin monoterapiana, havaittiin lievästi pidentynyt QT-väli. Annettaessa sisapridia samanaikaisesti esomepratsolin kanssa QT-väli ei pidentynyt edellä mainitusta (ks. kohta 4.4).

Varfariini

Kun kliinisessä tutkimuksessa annettiin 40 mg esomepratsolia varfariini-hoitoa saaville potilaille, pysyivät hyytymisajat sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tällaisen yhdistelmä-lääkityksen yhteydessä raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkittäviä INR-arvojen 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) verihituleiden aggregaation maksimaalisen estymisen vähenemiseen keskimäärin 14 %.

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

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

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 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) esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsolin ja CYP2C19- ja CYP3A4-estäjän samanaikainen anto saattaa johtaa yli kaksinkertaiseen esomepratsoli-altistukseen: CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC τ -arvoa 280 %. Esomepratsoli-annostuksen säätöä ei yleensä tarvita kummassakaan tapauksessa. Esomepratsoli-annoksen säätämistä tulisi kuitenkin harkita potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta ja jos kyseessä on pitkäaikainen samanaikainen käyttö. Pitkäaikaishoito on indikoitu aikuisille ja 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille (ks. kohta 4.1).

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

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Esomepratsolin 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 haitallisia vaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

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

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

Imetys

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

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Esomepratsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutuksia, kuten huimausta (melko harvinainen) ja näköhäiriöitä (harvinaisia), 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) yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia. Lisäksi turvallisuusprofiili on samanlainen eri lääkemuodoilla, käyttöaiheilla, ikäryhmillä ja potilasryhmillä. Mitään annoksista riippuvaisia haittavaikutuksia ei ole todettu.

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittatapahtumia on todettu tai epäilty esiintyneenesomepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä sen markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksesta. 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	leukopenia, trombosytopenia
	Hyvin harvinainen	agranulosytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	perifeerinen edeema
	Harvinainen	hyponatremia
	Tuntematon	hypomagnesemia (ks. kohta 4.4); vaikea hypomagnesemia voi korreloitua hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
Psyykkiset häiriöt	Melko harvinainen	unettomuus
	Harvinainen	kiihtymys, sekavuus, depressio
	Hyvin harvinainen	agressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	heittehuimaus, parestesia, uneliaisuus
	Harvinainen	makuhäiriöt
Silmät	Harvinainen	näön hämärtyminen
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	Melko harvinainen	suun kuivuminen
	Harvinainen	suutulehdus, ruoansulatuskanavan kandidaifektio
	Tuntematon	Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	kohonneet maksa-arvot
	Harvinainen	maksatulehdus, johon saattaa liittyä keltaisuutta
	Hyvin harvinainen	maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	hiustenlähtö, valoherkkyys

	Hyvin harvinainen	erythema multiforme, Stevens-Johnsonin-oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
	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 ilmennyt joissakin potilaissa samanaikaisesti
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahallisuudesta esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin rajoitetusti tietoa. 280 mg:n annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikkoutta. Kerta-annoksina 80 mg esomepratsolia ei ole aiheuttanut haitallisia seuraamuksia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin suuressa määrin, eikä se näin ollen poistu helposti dialyysissä. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, hoidon tulee olla oireenmukaista, ja supportiivinen hoito on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Happovaivojen hoitoon tarkoitetut lääkkeet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02B C05

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

Vaikutusmekanismi

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

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun esomepratsolia annetaan suun kautta 20 mg tai 40 mg, sen vaikutus alkaa tunnin kuluessa. Kun toistuvia 20 mg:n esomepratsoli-annoksia käytetään kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, pentagastrinilla aiheutettu maksimaalisen haponerityksen keskiarvo pienenee 90 % 6-7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta viidentenä hoitopäivänä mitattuna.

Kun esomepratsolia annettiin 20 mg tai 40 mg suun kautta viiden päivän ajan potilaille, joilla on oireinen gastroesofageaalinen refluksisairaus, mahan pH-arvo oli 20 mg annoksella yli 4 keskimäärin 13 tuntia vuorokaudesta, ja 40 mg annoksella keskimäärin 17 tuntia vuorokaudesta. Kun potilaille annettiin 20 mg esomepratsolia, mahan pH-arvo oli yli 4 vähintään 8 tunnin ajan 76%:lla, vähintään 12 tunnin ajan 54 %:lla ja vähintään 16 tunnin ajan 24 %:lla potilaista. Vastaavat luvut 40 mg:n esomepratsoli-annoksen osalta olivat 97 %, 92 % ja 56 %.

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

Käytettäessä 40 mg esomepratsoli-annosta, refluksiesofagiitti paranee noin 78 %:lla potilaista neljässä viikossa ja 93 %:lla kahdeksassa viikossa.

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

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

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

Kun haponerityksen estäjiä on käytetty pitkäaikaishoitona, mahan rauhaskystojen on ilmoitettu lisääntyvän jossain määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisen seurauksena, ja ne ovat hyvänlaatuisia ja ilmeisesti korjautuvia.

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

Pediatriset potilaat

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD) – 1-11-vuotiaat lapset

Esomepratsolin turvallisuutta ja siedettävyyttä lapsilla tutkittiin monikeskus-, vertailuryhmätutkimuksessa 109:llä 1-11-vuotiaalla lapsipotilaalla, joilla oli endoskooppisesti todettu GERD ja hoitona esomepratsoli kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan. Annostus potilaan painon mukaan oli seuraava:

- Paino <20 kg: esomepratsoli 5 mg tai 10 mg kerran vuorokaudessa
- Paino ≥20 kg: esomepratsoli 10 mg tai 20 mg kerran vuorokaudessa

Erosiivinen esofagiitti todennettiin endoskooppisesti. Tutkimuksen alussa 53 potilaalla todettiin erosiivinen esofagiitti. Seurantaendoskopiassa 42:lla (93,3%) potilaalla 45:stä erosiivinen esofagiitti oli kahdeksan hoitoviikon jälkeen parantunut (88,9%) tai tullut paremmaksi (4,4%).

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD) – 0–11 kuukauden ikäiset lapset

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (98 potilasta iältään 1–11 kuukautta) tutkittiin esomepratsolin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli merkkejä ja oireita gastroesofageaalisesta refluksisairaudesta

(GERD). Esomepratsolia annettiin kerran vuorokaudessa 1 mg/kg kahden viikon ajan (avoin vaihe) ja 80 potilasta sai hoitoa lisäksi neljän viikon ajan (kaksoissokkoutettu hoidon lopetusvaihe). Merkittävää eroa esomepratsolin ja lumelääkkeen välillä ei esiintynyt ensisijaisessa päätepisteessä hoidon keskeytymiseen oireiden pahenemisen takia.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (52 alle kuukauden ikäistä potilasta) tutkittiin esomepratsolin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) oireita. Esomepratsolia annettiin kerran vuorokaudessa 0,5 mg/kg vähintään 10 päivän ajan. Merkittävää eroa esomepratsolin ja lumelääkkeen välillä ei ollut ensisijaisessa päätepisteessä, GERD:n oireiden esiintymismäärän muuttumisessa perustasosta.

Tulokset pediatrien potilaiden tutkimuksista (< 1 kuukauden ikäisillä ja 1-11 kuukauden ikäisillä imeväisillä) osoittavat lisäksi, että esomepratsoliannokset 0,5 mg/kg ja 1,0 mg/kg vähensivät keskimääräistä prosentuaalista aikaa, jolloin ruokatorven sisäpuolen pH oli < 4.

Turvallisuusprofiili näytti samankaltaiselta kuin aikuisilla.

Tutkimuksessa, jossa pediatriet 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 gastriitin tai karsinoidikasvaimien kehittymistä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Esomepratsoli ei kestä happoa, ja siksi se annetaan suun kautta enteropäällysteisinä rakeina. Muuntuminen R-isomeeriksi in vivo on hyvin vähäistä. Esomepratsoli imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1-2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Absoluuttinen hyötyosuus on 64 % 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja nousee 89 %:iin kerran päivässä otettujen toistuvien annosten jälkeen. Vastaavat luvut 20 mg:n esomepratsoliannoksien osalta ovat 50 % ja 68 %. Ruoka sekä hidastaa että vähentää esomepratsolin imeytymistä. Ruoka ei kuitenkaan vaikuta merkittävästi esomepratsolin mahan happamuuteen kohdistuvaan vaikutukseen.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

Esomepratsoli metaboloituu täysin sytokromi P450 -järjestelmän (CYP) kautta. Sen metabolia riippuu pääosin polymorfisesti jakautuneesta CYP2C19-aktiivisuudesta, 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 esomepratsoli-annoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina ja loput ulosteisiin. Alle 1 % kantälääkkeestä päättyy virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu 40 mg kahdesti vuorokaudessa -annokseen saakka.

Plasman AUC suurenee toistuvien esomepratsoliannosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaa, ja toistuvia sekä suurempia annoksia käytettäessä AUC kasvaa suhteessa enemmän. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähenemisestä, joka puolestaan todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen sulfonimetaboliitti estävät CYP2C19-entsyymiä.

Erityisryhmät

Hitaat metaboloijat

Noin 2,9±1,5 %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 40 mg esomepratsolia, plasman AUC oli heillä keskimäärin 100 % suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni noin 60 %. Esomepratsolin annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa em. löydösten perusteella.

Sukupuoli

Kun esomepratsolia annettiin 40 mg kerta-annoksena, plasman AUC oli naisilla keskimäärin 30 % suurempi kuin miehillä. Kun esomepratsolia annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa, ei sukupuolten välillä ollut eroja. Esomepratsolin annostusta ei tarvitse muuttaa näiden löydösten perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Esomepratsolin metabolia saattaa heikentyä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Metabolia hidastuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, ja tällöin esomepratsolin plasman AUC kaksinkertaistuu. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei 20 mg:n enimmäisannosta saa ylittää. Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumistaipumusta, kun valmistetta käytetään kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Koska munuaiset vastaavat esomepratsolin metaboliittien erittymisestä mutta eivät kantälääkkeen eliminaatiosta, esomepratsolin metabolian ei odoteta muuttuvan potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Iäkkäät

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

Pediatriset potilaat

12–18-vuotiaat nuoret:

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

1–11-vuotiaat lapset:

Kun esomepratsolia annettiin toistuvasti 10 mg annoksin, kokonaisaltistuminen (AUC) oli samankaltainen 1–11-vuotiailla ja altistuminen vastasi 20 mg:n annoksilla nuorilla ja aikuisilla saatuja arvoja.

Kokonaisaltistuminen (AUC) oli suurempaa 6–11-vuotiailla kuin nuorilla ja aikuisilla, kun esomepratsolia annettiin toistuvasti 20 mg annoksin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Rotilla raseemisella seoksella tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisen aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta, ja vaikutuksia havaitaan rotilla, joille on annettu haponerityksen estäjiä pitkään. Täysikasvuisiin eläimiin verrattuna mitään uusia tai odottamattomia toksisuuslöydöksiä ei havaittu nuorilla rotilla tai koirilla, kun esomepratsolia annettiin jopa 3 kuukauden ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esomepratsolirakeet:

Sokeripallot

Etyyliselluloosa

Magnesiumstearaatti

Povidoni

Magnesiumoksidi

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1) dispersio

Trietyylisitraatti

Glyserolimonostearaatti

Polysorbaatti 80

Talkki

Apuainerakeet:

Glukoosimonohydraatti

KsantaanikumiKrospovidoni

Keltainen rautaoksidi (E172)

Hydroksipropyyliselluloosa

Sitruunahappomonohydraatti (pH:n säätöön)

Piidioksidi, kolloidinen, vedetön.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta.

Käytettävä 30 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Annospussit on valmistettu kolmesta laminoitikerroksesta: polyetyleenitereftalaatista (PET), alumiinista ja polyetyleenistä (LDPE).

Pakkaus sisältää 28, 30, 32, 35, 37, 50 tai 56 annospussia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Anto nenämahaletkun tai gastrostomialetkun kautta:

1. 10 mg annosta varten: Lisää annospussin sisältö 15 ml:aan vettä
2. 20 mg annosta varten: Lisää kahden annospussin sisältö 30 ml:aan vettä
3. Sekoita
4. Anna liuoksen sakeutua muutaman minuutin ajan
5. Sekoita uudelleen
6. Vedä liuos ruiskuun
7. Ruiskuta liuos letkuun (koko 6 tai suurempi) 30 minuutin kuluessa liuoksen valmistuksesta
8. Täytä ruisku 15 ml:lla (jos kyseessä 10 mg annos) tai 30 ml:lla vettä (jos kyseessä 20 mg annos)
9. Ravista ruiskua ja tyhjennä sen sisältö letkuun.

Käyttämätön liuos tulee hävittää.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Tanska

8. MYYNTILUVAN NUMERO

37838

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

09.02.2021

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen) kotisivuilta: www.fimea.fi.

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazole Orifarm 10 mg enterogranulat till oral suspension, dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dospåse innehåller: 10 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesium).

Hjälpämnen med känd effekt: Varje dospåse innehåller 4 mg sackaros och 3 g glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterogranulat till oral suspension, dospåse.

En blandning av ljusgula och vitaktiga till krämfärgade små granulat. Den orala suspensionen är en tjock ljusgul vätska som består av uppslammade granulatkorn.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazole Orifarm enterogranulat är primärt indicerad för:

Pediatrik population

Barn i åldern 1-11 år

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av endoskopiskt verifierad erosiv refluxesofagit
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

Barn över 4 års ålder

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

Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

För indikationer hos patienter från 12 års ålder refereras till enterotabletter innehållande esomeprazol.

Esomeprazole Orifarm enterogranulat kan också användas av patienter som har svårt att svälja dispergerade enterotabletter innehållande esomeprazol.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatrik population

Barn 1-11 år med kroppsvikt ≥ 10 kg

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- Behandling av endoskopiskt verifierad erosiv refluxesofagit
 - Kroppsvikt ≥ 10 kg - < 20 kg: 10 mg 1 gång dagligen i 8 veckor
 - Kroppsvikt ≥ 20 kg: 10 mg eller 20 mg 1 gång dagligen i 8 veckor

- Symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)
 - 10 mg 1 gång dagligen i upp till 8 veckor.

Doser över 1 mg/kg/dag har inte studerats.

Barn över 4 års ålder

Behandling av duodenalsår orsakade av Helicobacter pylori

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

Behandlingen ska övervakas av en specialist.

Doseringsrekommendationen är:

Vikt	Dosering
<30 kg	Kombination med två antibiotika: Esomeprazol 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg kroppsvikt och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.
30-40 kg	Kombination med två antibiotika: Esomeprazol 20 mg, amoxicillin 750 mg och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.
>40 kg	Kombination med två antibiotika: Esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.

Barn under 1 år

Erfarenhet av behandling med esomeprazol hos spädbarn < 1 år är begränsad och behandling rekommenderas därför inte (se avsnitt 5.1).

Vuxna och ungdomar från 12 års ålder

Information om dosering för patienter från 12 års ålder finns i produktresumén för esomeprazol enterotabletter.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. För patienter ≥12 år med gravt nedsatt leverfunktion bör en maximal dos på 20 mg inte överskridas. För barn 1-11 år med gravt nedsatt leverfunktion, bör en maximal dos på 10 mg inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

Administreringssätt

För en 10 mg dos ska innehållet från 1 dospåse blandas i ett glas med 15 ml vatten. För en 20 mg dos ska innehållet från 2 dospåsar blandas i ett glas med 30 ml vatten. Använd inte kolsyrat vatten. Rör om tills granulatet lösts upp och låt blandningen stå i ett par minuter tills en suspension har bildats. Rör

om igen och drick upp vätskan inom 30 minuter. Granulatkornen får inte tuggas eller krossas. Skölj efter med 15 ml vatten för att få med alla kornen.

För iordningställande och administreringsanvisningar till patienter med ventrikelsond eller gastrostomisond: se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot 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 viktnedgång, 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. Långtidsbehandling är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre, se avsnitt 4.1).

Vid-behovsbehandling

Patienter, som ordinerats vid-behovsdosering, skall uppmanas ta kontakt med sin läkare om symtomens karaktär förändras. Vid-behovsdosering till barn har inte studerats och rekommenderas därför inte till denna patientgrupp.

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Vid behandling med esomeprazol för eradikering av *Helicobacter pylori* skall interaktioner med alla läkemedel, som ingår i trippelbehandlingen, beaktas. Klaritromycin är en potent hämmare av CYP3A4 och därför bör kontraindikationer och interaktioner för klaritromycin beaktas när trippelterapi används till patienter, som samtidigt tar andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4, såsom cisaprid.

Gastrointestinala infektioner

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

Absorption av vitamin B12

Esomeprazol kan, liksom alla 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 3 månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare. När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Risk för frakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (>1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut esomeprazol. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Kombination med andra läkemedel

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

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

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

Sackaros och glukos

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

Interferens i laborietester

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 CYP 2C19.

För atazanavir och nelfinavir har minskade serumnivåer rapporterats när de givits tillsammans med omeprazol och samtidig administrering rekommenderas inte. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en påtaglig minskning i total exponering av atazanavir (cirka 75 % minskning i AUC, C_{max} och C_{min}). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för omeprazols inverkan på exponeringen 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 nelvinavir 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 ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorption av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av friska försökspersoner med esomeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av 10 försökspersoner). Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet ska dock iaktas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C19

Esomeprazol hämmar CYP2C19, som är det viktigaste enzymet i metabolismen av esomeprazol. När esomeprazol kombineras med andra läkemedel, som också metaboliseras via CYP2C19, t ex diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin, kan plasmakoncentrationen av dessa läkemedel öka och en dossänkning kan behövas. Detta skall särskilt beaktas, när esomeprazol förskrivs som vid-behovsbehandling.

Diazepam

Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol och diazepam ledde till en 45 % minskning av clearance av CYP2C19 substrat diazepam.

Fenytoin

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

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg 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 och cisaprid till friska försökspersoner resulterade i en 32 % ökning av ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QT-intervallet, som observerats när cisaprid gavs i monoterapi, förlängdes inte ytterligare, när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol (se avsnitt 4.4).

Warfarin

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

Klopidogrel

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

När klopidogrel gavs tillsammans med en fast kombinationsdos av esomeprazol (20 mg) och acetylsalicylsyra (81 mg) i en studie på friska försökspersoner minskades exponering för klopidogrels aktiva metabolit med nästan 40 % jämfört med enbart klopidogrel. Den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner var dock densamma i båda grupperna.

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

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin och kinidin

Inga kliniskt relevanta interaktioner med amoxicillin eller kinidin har identifierats.

Naproxen eller rofecoxib

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

Andra läkemedels effekter på esomeprazols farmakokinetik

Läkemedel som hämmar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseras via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av esomeprazol och en CYP3A4 hämmare, klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen) resulterade i att exponeringen (AUC) av esomeprazol dubblerades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av esomeprazol exponeringen, CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade AUC_{τ} för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering av esomeprazol bör dock övervägas för patienter med väsentligt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling. Långtidsbehandling är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre, se avsnitt 4.1).

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 metaboliseringen av esomeprazol.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data beträffande användning av esomeprazol under graviditet är otillräckliga. Epidemiologiska data från ett större antal graviditeter som exponerats för racematet omeprazol tyder inte på missbildningar eller fostertoxicitet. Djurstudier med esomeprazol tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter avseende embryonal/fetal utveckling. Djurstudier med racematet tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter, avseende dräktighet, förlösning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas när esomeprazol förskrivs till gravida kvinnor.

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1000 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 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).

klassificering av 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.
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, parestesier, sömnlighet
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Vertigo
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 leverenzymmer
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag
	Sällsynta	Håravfall, fotosensitivitet
	Mycket sällsynta	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)
	Ingen känd frekvens	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvagheter
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

Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Erfarenhet av avsiktlig överdosering är mycket begränsad. Symtom som beskrivs i samband med 280 mg är gastrointestinala symtom och matthet. Singeldoser på 80 mg 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 symptomatisk och allmänt stödjande åtgärder skall vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Peroral dosering med esomeprazol 20 mg och 40 mg ger hämning av syrasekretionen inom en timme. Vid upprepad administrering med 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen under 5 dagar minskar den maximala syraproduktionen efter pentagastrinstimulering med i genomsnitt 90 %, uppmätt 6-7 timmar efter dosering på dag 5.

Efter peroral dosering med 20 mg och 40 mg esomeprazol i 5 dagar hos patienter med symptomatisk GERD bibehålles intragastriskt pH >4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar av en 24 timmars period. Andelen patienter, hos vilka ett intragastriskt pH >4 bibehålls i minst 8, 12 respektive 16 timmar är för esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % respektive 24 %. Motsvarande för esomeprazol 40 mg är 97 %, 92 % respektive 56 %.

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

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

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 protonpumpshämmare-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler, möjligen relaterat till de ökade serumgastrinnivåerna, har observerats hos både barn och vuxna under långtidsbehandling med esomeprazol. Fynden anses vara utan klinisk betydelse.

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

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

Pediatrisk population

GERD – 1 till 11 år

I en multicenterstudie med parallella studiegrupper, behandlades 109 pediatrika patienter (1-11 år) med endoskopiskt verifierad GERD med esomeprazol en gång dagligen i upp till 8 veckor för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet. Dosering i förhållande till patientens vikt var som följer:

- Vikt <20 kg: behandling med esomeprazol 5 mg eller 10 mg en gång dagligen.
- Vikt ≥20 kg: behandling med esomeprazol 10 mg eller 20 mg en gång dagligen.

Patienterna undersöktes endoskopiskt med avseende på förekomst av erosiv esofagit. Femtiotre patienter hade erosiv esofagit vid studiestart. 45 patienter följdes upp med endoskopi. Hos 42 (93,3 %) av dessa var den erosiva esofagiten läkt (88,9 %) eller förbättrat (4,4 %) efter 8 veckors behandling.

GERD – 0 till 11 månaders ålder

I en placebokontrollerad studie (98 patienter, 1-11 månaders ålder) utvärderades effekt och säkerhet hos patienter med tecken och symtom på GERD. Esomeprazol 1 mg/kg gavs dagligen i 2 veckor (öppen fas) och 80 patienter inkluderades för ytterligare 4 veckor (dubbelblind utsättningsfas). Det var ingen signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo för primära effektmåttet; avbrytande av behandlingen på grund av förvärring av symtom.

I en placebokontrollerad studie (52 patienter, <1 månads ålder) utvärderades effekt och säkerhet av esomeprazol hos patienter med symtom på GERD. Esomeprazol 0,5 mg/kg gavs en gång dagligen under minst 10 dagar. Det var ingen signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo avseende primära effektmåttet, förändring från baseline av antalet förekomster av symtom på GERD.

Resultat från pediatrika studier visar vidare att 0,5 mg/kg och 1,0 mg/kg esomeprazol för spädbarn som är <1 månad respektive 1 till 11 månader gamla minskade medelprocentandelen av tiden med intraesofagealt pH <4.

Säkerhetsprofilen liknade den som gäller för 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

Absorption

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför peroralt som magsaftresistenta granulatkorn. Inversion till R-isomeren *in vivo*, är negligerbar. Absorptionen av esomeprazol är snabb, och maximala plasmanivåer uppnås cirka 1-2 timmar efter dos. Den absoluta biotillgängligheten är 64 % efter en singeldos av 40 mg och ökar till 89 % efter upprepad dosering en gång dagligen. Motsvarande siffror för 20 mg är 50 % respektive 68 %. Samtidigt intag av föda både minskar och fördröjer absorption av esomeprazol men har ingen signifikant inverkan på esomeprazols effekt på intragastriskt pH.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Total plasmaclearance är cirka 17 l/timme efter en singeldos och cirka 9 l/timme efter upprepad dosering. Eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 1,3 timme efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Vid dosering 1 gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering. Esomeprazols huvudmetaboliter har ingen effekt på syrasekretionen. Närmare 80 % av en peroral dos av esomeprazol utsöndras som metaboliter i urinen, resterande i faeces. Mindre än 1 % av moderssubstansen återfinns i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Esomeprazols farmakokinetik har studerats vid doser på upp till 40 mg 2 gånger dagligen. Ytan under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) ökar efter upprepad dosering av esomeprazol. Denna ökning är dosberoende och resulterar i en mer än dosproportionell ökning i AUC efter upprepad dosering. Detta tids- och dosberoende orsakas av en reduktion av såväl första-passage metabolism som systemisk clearance av esomeprazol, sannolikt orsakad av en hämning av CYP2C19 av esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit.

Speciella patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Ungefär 2,9±1,5 % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa katalyseras metabolismen av esomeprazol förmodligen huvudsakligen via CYP3A4. Efter upprepad dosering med 40 mg esomeprazol 1 gång dagligen var medelvärdet för ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ca 100 % högre hos långsamma metaboliserare än hos individer, som har ett fungerande CYP2C19 enzym (snabba metaboliserare). Maximal plasmakoncentration ökade med ca 60 %. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Kön

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

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan försämrats. Metabolismen minskas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan för esomeprazol. Därför bör en maximal dos av 20 mg inte överskridas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumulera vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats i kliniska prövningar.

Eftersom njurarna svarar för utsöndringen av esomeprazols metaboliter men inte för eliminationen av 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 dosering av 20 och 40 mg esomeprazol till ungdomar 12-18 år, var totalexponeringen (AUC) och tid till maximal plasmakoncentration (t_{max}) likvärdiga mellan ungdomar och vuxna.

Barn 1-11 år:

Efter upprepad dosering av 10 mg esomeprazol, var totalexponeringen (AUC) likvärdig hos samtliga 1-11-åriga och även likvärdig den totalexponering som setts med 20 mg dosen i gruppen ungdomar och vuxna.

Efter upprepad dosering av 20 mg esomeprazol, var totalexponeringen (AUC) högre i gruppen 6-11 år jämfört med gruppen ungdomar och vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer motsvarande kliniska exponeringsnivåer, och med möjlig relevans för klinisk användning, var följande:

Karcinogenstudier på råttor med racematet har orsakat ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln. Dessa effekter i magsäcken hos råttor orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad syraproduktion, och ses hos råttor vid lång tids administrering av syrasekretionshämmare. Inga nya eller oväntade toxicitetsreaktioner som inte setts hos vuxna djur observerades hos juvenila råttor och hundar efter administrering av esomeprazol i upp till 3 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Esomeprazol-granulat:

Sockersfärer

Etylcellulosa

Magnesiumstearat

Povidon

Magnesiumoxid

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion

Trietylcitrat

Glycerolmonostearat

Polysorbat 80

Talk

Övriga granulat:

Glukosmonohydrat

Xantangummi

Krospovidon
Gul järnoxid (E 172)
Hydroxipropylcellulosa
Citronsyramonohydrat (för pH-justering)
Kolloidal, vattenfri, kiseldioxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Används inom 30 minuter efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Dospåsar (innehållande granulat): Laminat bestående av 3 lager: polyetentereftalat (PET), Aluminium och low density polyeten (LDPE).

Förpackning innehållande 28, 30, 32, 35, 37, 50 eller 56 dospåsar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Till patienter med ventrikelsond eller gastrostomison:

1. För en 10 mg dos, håll innehållet i en 10 mg dospåse i 15 ml vatten
2. För en 20 mg dos, håll innehållet i två 10 mg dospåsar i 30 ml vatten
3. Rör om
4. Låt stå i några minuter tills blandningen tjocknar
5. Rör om igen
6. Dra upp suspensionen i en spruta
7. Injicera genom sonden, fransk storlek 6 eller större, in i magen inom 30 minuter efter beredning
8. Fyll sprutan på nytt med 15 ml vatten för en 10 mg dos och 30 ml för en 20 mg dos
9. Skaka och skölj ur eventuellt återstående innehåll i sonden och injicera i magen.

Eventuellt överbliven suspension ska kasseras.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

37838

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-02-09