

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Esomeprazol ratiopharm 20 mg kovat enterokapselit  
Esomeprazol ratiopharm 40 mg kovat enterokapselit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kova enterokapseli sisältää 20 mg tai 40 mg esomepratsolia (esomepratsolimagnesiumdihydraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

	20 mg kova enterokapseli	40 mg kova enterokapseli
sakkarosi	28,46 - 32,56 mg	56,93 - 65,11 mg

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kova enterokapseli.

20 mg: Kapselin runko- ja hattuosat ovat hennon vaaleanpunaiset. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia rakeita. Kapselikoko 3.

40 mg: Kapselin runko- ja hattuosat ovat vaaleanpunaiset. Kapseli sisältää valkoisia tai lähes valkoisia rakeita. Kapselikoko 1.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

**Esomeprazol ratiopharm enterokapseleiden käyttöaiheet aikuisille ovat:**

#### **Gastroesofageaalinen refluksitauti (GERD)**

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

#### ***Helicobacter pylori*-infektion häätöhoito yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa**

- *Helicobacter pylori*-infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan hoito sekä
- peptisten haavojen uusiutumisen ehkäisy, kun potilaalla on todettu *Helicobacter pylori*-infektioon liittyviä haavaumia

#### **Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa tarvitsevat potilaat**

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

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

#### **Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito**

**Esomeprazol ratiopharm enterokapseleiden käyttöaiheet lapsille 12 ikävuodesta lähtien ovat:**

### **Gastroesofageaalinen refluksitauti (GERD)**

- erosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito uusiutumisen ehkäisemiseksi
- gastroesofageaalisen refluksitaudin (GERD) oireenmukainen hoito

### ***Helicobacter pylori* -infektion häätöhoito yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa**

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### **Annostus**

#### **Aikuiset**

#### ***Gastroesofageaalinen refluksitauti***

- *Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito:*  
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.  
4 viikon jatkohoitoa suositellaan, jos potilaan esofagiitti ei ole parantunut tai taudin oireet jatkuvat.
- *Parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi:*  
20 mg kerran vuorokaudessa.
- *Gastroesofageaalisen refluksitaudin oireenmukainen hoito:*  
Jos potilaalla ei ole esofagiittia, on vuorokausiannos 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan 4 viikossa, on potilaalle tehtävä jatkotutkimuksia. Kun oireet ovat hävinneet, voidaan oireet pitää hallinnassa 20 mg:n/vrk ylläpitoitohoidolla. Vaihtoehtoisesti voi käyttää 20 mg:n annosta otettuna tarpeen mukaan kerran päivässä. Tulehduskipulääkehoitoa (NSAID) saaville potilaille, joiden riski maha- ja pohjukaissuolihaavan kehittymiselle on tavallista suurempi, ei suositella tarpeen mukaan otettavaa lääkehoitoa oireiden hallussa pitämiseksi.

#### ***Helicobacter pylori* -infektion häätöhoito yhdessä sopivien mikrobilääkkeiden kanssa**

- *Helicobacter pylori* -infektioon liittyvän pohjukaissuolihaavan parantaminen sekä peptisten haavojen uusiutumisen ehkäisy, kun potilaalla on todettu *Helicobacter pylori* -infektioon liittyviä haavaumia:  
Esomeprazol ratiopharm 20 mg yhdessä 1 g:n amoksisilliini- ja 500 mg:n klaritromysiiniannosten kanssa. Kaikki em. lääkkeet otetaan kahdesti vuorokaudessa 7 päivän ajan.

#### ***Jatkuvaa tulehduskipulääkehoitoa tarvitsevat potilaat***

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

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

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

#### ***Zollinger-Ellisonin oireyhtymän hoito***

- Suositeltu aloitusannos on 40 mg esomepratsolia kahdesti vuorokaudessa. Annosta olisi sovitettava yksilöllisesti ja hoitoa jatkettava niin kauan kuin kliinisesti on tarpeen. Saatavilla olevan kliinisen tiedon perusteella oireet ovat suurimmalla osalla potilaista pysyneet hallinnassa 80 - 160 mg:n esomepratsolivuorokausiannoksien. Yli 80 mg:n vuorokausiannokset on jaettava, ja otettava kahdesti vuorokaudessa.

### **Erityisryhmät**

#### **Munuaisten vajaatoiminta**

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta, on heidän hoidossaan noudatettava erityistä varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Iäkkäät potilaat

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille potilaille.

### **Pediatriset potilaat**

#### Lapset 12 ikävuodesta lähtien

#### ***Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)***

- *Erosiivisen refluksiesofagiitin hoito:*  
40 mg kerran vuorokaudessa 4 viikon ajan.  
Potilaille, joiden esofagiitti ei ole parantunut tai joiden oireet jatkuvat, suositellaan neljä viikkoa kestävää jatkohoitoa.
- *Parantuneiden esofagiittipotilaiden pitkäaikaishoito taudin uusiutumisen ehkäisemiseksi:*  
20 mg kerran vuorokaudessa.
- *Gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) oireenmukainen hoito:*  
Jos potilaalla ei ole esofagiittia, vuorokausiannos on 20 mg. Jos oireita ei ole saatu hallintaan neljässä viikossa, jatkotutkimukset ovat tarpeen. Kun oireet ovat hävinneet, siirytään ylläpitohoitoon 20 mg:n vuorokausiannoksella.

#### ***Helicobacter Pylorin aiheuttaman pohjukaissuolihaavan 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 erikoislääkäriin valvonnassa. Annostussuositus:

- Paino 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.
- Paino > 40 kg:** Yhdessä kahden antibiootin kanssa: esomepratsolia 20 mg, amoksisilliiniä 1 g ja klaritromysiiniä 500 mg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.

#### Alle 12-vuotiaat lapset

Esomeprazol ratiopharm enterokapseleita ei pidä käyttää alle 12-vuotiaiden lasten hoidossa, sillä kokemusta tämän potilasryhmän hoidosta ei ole.

### **Antotapa**

Kapselit on nieltävä kokonaisina, pienen vesimäärän kera. Kapseleita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilaalla on nielemisvaikeuksia, kapselit voi myös avata ja rakeet sekoittaa puoleen lasilliseen hiilihapotonta vettä. Muita nesteitä ei saa käyttää, sillä enteropäälyste saattaa liueta niihin. Vesimäärä, johon rakeet on sekoitettu, on juotava heti tai viimeistään 30 minuutin kuluessa. Lopuksi lasi huuhdellaan puolella lasillisella vettä, joka myös juodaan. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata.

Jos potilas ei pysty nielemään, voi kapseleiden sisältämät rakeet sekoittaa hiilihapottomaan veteen ja antaa

nenämahaletkun kautta. On tärkeää, että valitun ruiskun ja letkun soveltuvuus tähän tarkoitukseen selvitetään huolellisesti ennen lääkkeen antoa (Tarkemmat sekoitus ja anto-ohjeet on esitetty kohdassa 6.6).

Pakkauksessa olevaa kuivausainekapselia ei saa niellä.

### 4.3 Vasta-aiheet

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

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

### 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

#### Pitkäaikaishoito

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

#### Käyttö tarpeen mukaan

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

#### *Helicobacter pylori* häätö

Kun esomepratsolia määrätään *Helicobacter pylori* -infektion häätöhoitoon, on kolmoishoidon kaikkien lääkeaineiden mahdolliset yhteisvaikutukset otettava huomioon. Klaritromysiini on tehokas CYP3A4:n estäjä ja siten vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa on huomioitava, kun hoidetaan potilaita, jotka käyttävät CYP3A4:n välityksellä metaboloituvia lääkkeitä (esim. sisapridia) samanaikaisesti kolmoishoidon kanssa.

#### Maha-suolikanavan tulehdukset

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä ruoansulatuskanavan infektiolle, kuten salmonella- tai kamylobakteerien aiheuttamille tulehduksille (ks. kohta 5.1).

#### B<sub>12</sub>-vitamiinin imeytyminen

Kuten kaikki haponeritystä salpaavat lääkkeet, esomepratsoli voi aiheuttaa hypo- tai aklorhydriaa heikentäen siten B<sub>12</sub>-vitamiinin (syanokobalamiinin) imeytymistä. Tämä on otettava huomioon pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla, joiden B<sub>12</sub>-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla B<sub>12</sub>-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, tetaanisia lihassupistuksia, sekavuutta, 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. 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 esomepratsolin 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 ja atatsanaviirin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5). Tapauksissa, joissa atatsanaviirin ja protonipumpun estäjän yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, suositellaan huolellista kliinistä seurantaan sekä atatsanaviiriannoksen suurentamista 400 mg:aan yhdessä 100 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa. Esomepratsoliannos ei saa ylittää 20 mg vuorokaudessa.

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.

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

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

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

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

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

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

### Interferenssi laboratorikokeissa

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

### Apuaineet

#### *Natrium*

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

### *Sakkarooosi*

Tämä lääkevalmiste sisältää sakkarooosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktoosi imeytymishäiriö tai sakkarooosi-isomaltosaasin puutos, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### **Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan**

#### *Proteaasin estäjät*

Omepratsolilla on raportoitu yhteisvaikutuksia joidenkin proteaasin estäjien kanssa. Näiden yhteisvaikutusten kliinistä merkitystä tai yhteisvaikutuksia aiheuttavia mekanismeja ei aina tunneta. Omepratsolihoitoon aikainen mahalaukun pH-arvon nousu saattaa muuttaa proteaasin estäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen interaktiomekanismi on CYP2C19:n esto.

Atatsanaviirin ja nelfinaviirin osalta on omepratsolihoitoon yhteydessä raportoitu tavallista pienempiä pitoisuuksia seerumissa, joten yhteiskäyttöä ei suositella. Omepratsolin (annoksella 40 mg/vrk) ja atatsanaviirin (annoksella 300 mg yhdessä 100 mg ritonaviiriannoksen kanssa) samanaikainen anto terveille, vapaaehtoisille koehenkilöille pienensi atatsanaviiri-altistusta merkittävästi (AUC-,  $C_{max}$  - ja  $C_{min}$ -arvot pienenevät noin 75 %). Atatsanaviiriannoksen suurentaminen 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviiri-altistukseen. Omepratsolin (annoksella 20 mg kerran vuorokaudessa) ja atatsanaviirin (annoksella 400 mg yhdessä 100 mg ritonaviiriannoksen kanssa) samanaikainen anto terveille, vapaaehtoisille koehenkilöille pienensi atatsanaviiri-altistusta noin 30 % verrattuna altistukseen, joka saavutetaan 300 mg:n atatsanaviiri-/100 mg:n ritonaviiriannostuksella kerran vuorokaudessa ilman omepratsolia (20 mg x 1/vrk). Omepratsolin (40 mg x 1/vrk) ja nelfinaviirin samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin AUC-,  $C_{max}$ - ja  $C_{min}$ -arvoja 36 - 39 % sekä farmakologisesti aktiivisen metaboliitin (= M8) 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).

Sakinaviirin (yhdessä ritonaviirin kanssa) osalta suurentuneita pitoisuuksia plasmassa (80 - 100 %) on raportoitu ilmenneen samanaikaisen omepratsolihoitoon (40 mg x 1/vrk) yhteydessä. Omepratsolihoito (annoksella 20 mg x 1/vrk) ei vaikuttanut darunaviiri- eikä amprenaviiri-altistukseen (kun em. aineet annettiin yhdessä ritonaviirin kanssa). Esomepratsolihoito (20 mg x 1/vrk) ei ollut vaikutusta amprenaviiri-altistukseen (annettiin joko yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman sitä). Omepratsolihoito (40 mg x 1/vrk) ei vaikuttanut lopinaviiri-altistukseen (annettiin samanaikaisesti ritonaviirin kanssa).

#### *Metotreksaatti*

Annettaessa yhdessä protonipumppusalpaajien kanssa on metotreksaatin pitoisuuden raportoitu suurenevan joillakin potilailla. Annettaessa metotreksaattia korkeana annoksena on esomepratsolihoitoon 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 mahalaukun pH:sta. Kuten muita mahalaukun happamuutta vähentäviä lääkevalmisteita käytettäessä, ketokonatsolin, itrakonatsolin ja erlotinibin imeytyminen voi vähentyä ja digoksiinin imeytyminen voi lisääntyä

esomepratsolihoiton 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 CYP2C19:n kautta metaboloituvien lääkkeiden, kuten diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin, fenytoiinin yms. pitoisuus plasmassa voi suurentua ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen, jos näitä annetaan yhdessä esomepratsolin kanssa. Erityisesti tämä tulee huomioida käytettäessä esomepratsolia tarpeen mukaan.

#### *Diatsepaami*

Kun diatsepaamin kanssa annettiin samanaikaisesti 30 mg esomepratsolia, CYP2C19:n substraattina toimivan 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 esomepratsolihoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

#### *Vorikonatsoli*

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

#### *Silostatsoli*

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymien 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 40 mg esomepratsolia samanaikaisesti sisapridin kanssa, pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala ( $AUC$ ) suureni 32 % ja eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) piteni 31 %. Sisapridin huippupitoisuus plasmassa ei kuitenkaan suurentunut merkittävästi. Kun sisapridia annettiin yksinään, havaittiin lievästi pidentynyt QTc-väli. Annettaessa sisapridia samanaikaisesti esomepratsolin kanssa ei QTc-väli pidentynyt edellä mainitusta (ks. myös kohta 4.4).

#### *Varfariini*

Kun kliinisessä tutkimuksessa annettiin 40 mg esomepratsolia varfariinihoitoa saaville potilaille, pysyivät hyytymisajat sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tällaisen yhdistelmälääkityksen 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) 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 verihäiriöiden 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 klopidoogreelin samanaikaista käyttöä vältettävä.

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

##### *Amoksisilliini ja kinidiini*

On osoitettu, ettei esomepratsolilla ole kliinisesti merkitseviä vaikutuksia amoksisilliiniin eikä kinidiiniin farmakokinetiikkaan.

##### *Naprokseeni tai rofekoksibi*

Esomepratsolin ja naprokseenin sekä esomepratsolin ja rofekoksibin samanaikaista käyttöä arvioivissa tutkimuksissa ei ilmennyt kliinisesti merkitseviä, farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lyhytaikaisten tutkimusten aikana.

#### Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset esomepratsolin farmakokinetiikkaan

##### *CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää estävät lääkevalmisteet*

Esomepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n kautta. Kun esomepratsolia ja CYP3A4:ää estävää klaritromysiiniä (annoksella 500 mg kahdesti vuorokaudessa) annettiin samanaikaisesti, esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsolin ja CYP2C19:ää sekä CYP3A4:ää estävän lääkkeen samanaikainen anto saattaa johtaa yli kaksinkertaiseen esomepratsolialtistukseen verrattuna normaalitilanteeseen. CYP2C19:n ja CYP3A4:n estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC<sub>r</sub>-arvoa 280 %. Esomepratsoliannoksen säätöä ei yleensä tarvita missään näistä tilanteista. Esomepratsoliannoksen säätämistä on kuitenkin harkittava hoidettaessa potilaita, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta, tai jos pitkäaikainen samanaikainen käyttö on tarpeen.

##### *CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet*

CYP2C19:ää tai CYP3A4:ää tai molempia indusoivat aineet (kuten rifampisiini ja mäkikuisma) saattavat pienentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa lisäämällä esomepratsolin metabolianopeutta.

#### Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

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

### Raskaus

Esomepratsolin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta. Raseemisella seoksella (eli esomepratsolilla) suoritetuista, epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistumisesta eivät viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin. Esomepratsolilla suoritetuissa eläintutkimuksissa ei ole havaittu alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Raseemisella seoksella tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole nähty viitteitä raskauteen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvista suorista eikä epäsuorista haitallisista vaikutuksista. 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. 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 koneiden käyttökykyyn

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

### 4.8 Haittavaikutukset

#### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Päänsärky, vatsakipu, ripuli ja pahoinvointi ovat kliinisissä tutkimuksissa (ja myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä) yleisimmän 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 esiintyneen esomepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksen koosta.

Haittavaikutukset on luokiteltu esiintyvyytensä mukaan seuraavasti:

- Hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ )
- Yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ )
- Yleisyys tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

<b>Kohde-elinryhmä</b>	<b>Yleisyys</b>	<b>Haittavaikutus</b>
<u>Veri ja imukudos</u>	Harvinainen	leukopenia, trombosytopenia
	Hyvin harvinainen	agranulosytoosi, pansytopenia
<u>Immuunijärjestelmä</u>	Harvinainen	yliherkkyysoireet kuten kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/anafylaktinen sokki
<u>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</u>	Melko harvinainen	perifeerinen turvotus
	Harvinainen	hyponatremia
	Tuntematon	hypomagnesemia (katso kohta 4.4), vaikea hypomagnesemia voi korreloitua hypokalsemiaan. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiaa.
<u>Psyykkiset häiriöt</u>	Melko harvinainen	unettomuus
	Harvinainen	agitaatio, sekavuus, masennus
	Hyvin harvinainen	aggressiivisuus, hallusinaatiot
<u>Hermosto</u>	Yleinen	päänsärky

	Melko harvinainen	heitehuimaus, parestesiat, uneliaisuus
	Harvinainen	makuhäiriöt
<u>Silmät</u>	Harvinainen	näön hämärtyminen
<u>Kuulo ja tasapainoelin</u>	Melko harvinainen	huimaus
<u>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</u>	Harvinainen	bronkospasmit
<u>Ruoansulatuselimistö</u>	Yleinen	vatsakivut, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/ oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	Melko harvinainen	suun kuivuus
	Harvinainen	stomatiitti, gastrointestinaalinen hiivasieni-infektio
	Tuntematon	mikroskooppinen koliitti
<u>Maksa ja sappi</u>	Melko harvinainen	maksan entsyymi-arvojen nousu
	Harvinainen	hepatiitti keltaisuuden kanssa tai ilman
	Hyvin harvinainen	maksan vajaatoiminta; enkefalopatia potilailla, joilla on maksasairaus
<u>Iho ja ihonalainen kudus</u>	Melko harvinainen	dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	alopesia, valoyliherkkyys
	Hyvin harvinainen	<i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)
	Tuntematon	subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).
<u>Luusto, lihakset ja sidekudos</u>	Melko harvinainen	lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (katso kohta 4.4)
	Harvinainen	<u>nivelkivut</u> , <u>lihaskivut</u>
	Hyvin harvinainen	<u>lihasheikkous</u>
<u>Munuaiset ja virtsatiet</u>	Hyvin harvinainen	interstitiaalinen nefriitti; munuaisten vajaatoimintaa on ilmennyt samanaikaisesti joillain potilailla
<u>Sukupuolielimet ja rinnat</u>	Hyvin harvinainen	gynekomastia
<u>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</u>	Harvinainen	huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskukseen on pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)  
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea  
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri  
PL 55

## 4.9 Yliannostus

Tahallisesta esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin vähän tietoa. 280 mg:n annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikotusta. 80 mg:n esomepratsolikerta-annoksiin ei ole liittynyt haittavaikutuksia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu suuressa määrin plasman proteiineihin, eikä se näin ollen ole helposti poistettavissa dialyysin avulla. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, tulee hoidon olla oireenmukaista; ja yleistä elintoimintoja tukevaa hoitoa on annettava.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

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

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

#### Vaikutusmekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolujen erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>-ATPaasi-entsyymiä eli happopumppua. Esomepratsoli estää sekä perus- että stimuloitua haponeritystä.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Annettaessa 20 mg tai 40 mg esomepratsolia suun kautta vaikutus alkaa tunnin kuluessa. Kun 20 mg:n esomepratsoliannoksia annetaan toistuvasti kerran vuorokaudessa ja viiden päivän ajan, pienenee pentagastrinilla aiheutetun haponerityksen maksimi keskimäärin 90 %:lla, kun tilannetta tarkastellaan viidentenä hoitopäivänä ja 6 - 7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta.

Kun 20 mg esomepratsolia annettiin suun kautta viiden päivän ajan potilaille, joilla oli oireinen gastroesofageaalinen refluksaus, mahan pH-arvo pysyi yli 4:n keskimäärin 13 tuntia vuorokaudesta. Annoksella 40 mg pH pysyi yli 4:n keskimäärin 17 tuntia vuorokaudesta. Kun potilaille annettiin 20 mg esomepratsolia, mahan pH-arvo oli yli 4:n 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 esomepratsoliannoksella olivat 97 %, 92 % ja 56 %.

Haponerityksen eston ja altistuksen väliset suhteet on osoitettu käyttäen AUC:ta plasmassa olevan pitoisuuden sijaisparametrina.

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

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

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

Satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa ja lumelääkekontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa potilaat, joilla oli tähytyksellä vahvistettu mahahaavan verenvuoto (Forrest luokkaa Ia esiintyi 9 %:lla, Ib 43 %:lla, IIa

38 %:lla ja IIB 10 %:lla), satunnaistettiin saamaan laskimoon esomepratsolia (n=375) tai lumelääkettä (n=389). Ne potilaat, joilla havaittiin tähytyksessä verenvuoto, saivat ensin joko 80 mg esomepratsolia laskimoon 30 minuutin infuusiona, ja tämän jälkeen jatkuvana infuusiona nopeudella 8 mg esomepratsolia/tunti tai vaihtoehtoisesti lumelääkettä 72 tunnin ajan. 72 tunnin aloitushoitajakson jälkeen kaikki potilaat saivat 40 mg esomepratsolia suun kautta ilman sokkoutusta 27 vuorokauden ajan haponerityksen vähentämiseksi. Uutta verenvuotoa ilmeni 3 päivän kuluessa 5,9 %:lle esomepratsoliryhmän potilaista ja 10,3 %:lle lumelääkeryhmän potilaista. 30. päivänä hoidon jälkeen verenvuotoa esiintyi 7,7 %:lla potilaista esomepratsoliryhmässä ja 13,6 %:lla potilaista lumelääkeryhmässä.

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. Pitkäaikaisen esomepratsolihoidon yhteydessä on sekä lapsilla että aikuisilla havaittu ECL-solujen (enterokromaffiinisolujen kaltaisia soluja) määrän lisääntyneen. Muutos johtuu mahdollisesti suurentuneesta gastriinipitoisuudesta seerumissa. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Kun haponerityksen estäviä lääkkeitä käytetään pitkän aikaa, on mahan rauhaskystojen esiintyvyyden ilmoitettu lisääntyneen jossain määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisena seurauksena. Kystat ovat hyvänlaatuisia, ja ne näyttävät häviävän itsestään.

Mistä tahansa johtuvan (eli myös protonipumpun estäjien aiheuttaman) mahalaukun happamuuden väheneminen johtaa ruoansulatuskanavassa normaalisti elävien bakteerien määrän kasvuun. Hoito protonipumpun estäjillä voi johtaa vähän tavallista suurempaan riskiin sairastua ruoansulatuskanavan tulehduksiin, kuten *Salmonella*- ja *Campylobacter*-bakteerien aiheuttamiin tulehduksiin ja mahdollisesti myös *Clostridium difficile*-tulehdukseen sairaalapotilailla.

#### Kliininen teho

Kahdessa aktiivikontrolloidussa tutkimuksessa, joissa ranitidiini oli kontrollivalmisteena, osoitettiin esomepratsolin parantavan tulehduskipulääkitystä (COX 2 -selektiiviset lääkkeet mukaan lukien) käyttävien potilaiden maha- ja pohjukaissuolihaavoja ranitidiinia paremmin.

Kahdessa lumelääkekontrolloidussa vertailututkimuksessa esomepratsolilla osoitettiin parempi teho maha- ja pohjukaissuolihaavojen ehkäisemisessä tulehduskipulääkitystä käyttävien riskipotilaiden hoidossa (yli 60-vuotiaat ja/tai aiempi ulkus); mukaan lukien COX 2-selektiiviset tulehduskipulääkkeet.

#### Pediatriset potilaat

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 gastritin tai karsinoidikasvaimien kehittymistä.

## **5.2 Farmakokinetiikka**

#### Imeytyminen

Esomepratsoli ei kestä happoa, joten siksi lääke 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 nielemisestä. Absoluuttinen hyötyosuus 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen on 64 % ja hyötyosuus suurenee 89 %:iin, kun annoksia otetaan toistuvasti kerran päivässä. Vastaavat luvut 20 mg:n esomepratsoliannosten osalta ovat 50 % ja 68 %.

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

### Jakautuminen

Vakaassa tilassa näennäinen jakaantumistilavuus terveiden koehenkilöiden elimistössä on noin 0,22 l/kg. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin 97 %:sti

### 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 plasmassa esiintyvän päämetaboliitin, esomepratsolisulfonin, muodostumisesta.

### Eliminaatio

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

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

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esomepratsolin farmakokinetiikkaa on tutkittu kahdesti vuorokaudessa annettuihin 40 mg:n annoksiin saakka. Pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala suurenee, kun esomepratsolia otetaan säännöllisesti. Suureneminen on annoksen suuruudesta riippuvaa. Säännöllisenä jatkuvassa lääkityksessä AUC -arvo kasvaa suhteessa enemmän kuin mitä annos suurenee. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuvat ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman vähenemisestä, mikä puolestaan todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen sulfonimetaboliitti estävät CYP2C19-entsyymiä

### Erityispopulaatioryhmät

#### *Hitaat metaboloijat*

Noin 2,9 ±1,5 %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä. Näitä henkilöitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi, ja heillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi todennäköisesti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvasti 40 mg esomepratsolia kerran vuorokaudessa, heistä mitattu pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala oli keskimäärin 100 % suurempi kuin se, mikä mitattiin henkilöistä, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa oli puolestaan noin 60 % suurempi. Näillä havainnoilla ei kuitenkaan ole merkitystä esomepratsolin annostukselle.

#### *Sukupuoli*

Kun 40 mg esomepratsolia annettiin kerta-annos, oli naisista mitattu pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala keskimäärin 30 % suurempi kuin miehistä mitattu. Kun lääkettä annettiin toistuvasti kerran vuorokaudessa, ei sukupuolten välillä ollut nähtävissä eroa. Nämä löydökset eivät anna aiheutta esomepratsoliannosten muuttamiseen eri sukupuolta olevia potilaita varten.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Esomepratsolin metabolia voi olla tavallista huonompaa lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden elimistössä. Vaikean maksan vajaatoiminnan yhteydessä metabolia hidastuu siten, että esomepratsolin pitoisuus-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala kaksinkertaistuu, joten tällaisissa tapauksissa 20 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää. Esomepratsoli tai sen päämetaboliitit eivät ole osoittaneet kumuloitumistaipumusta, kun lääkettä on käytetty kerran vuorokaudessa.

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille ei ole tehty tutkimuksia. Koska munuaiset huolehtivat esomepratsolimetaboliittien erittymisestä, mutta eivät kanta-aineen eliminaatiosta, esomepratsolimetabolian ei odoteta muuttuvan, vaikka potilaan munuaisten toiminta on heikentynyt.

### *Iäkkäät*

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

### *Pediatriiset potilaat*

#### *12 - 18-vuotiaat nuoret*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

Raseemisella seoksella rotissa tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL -solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähenemisen aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta hypergastrinemiasta, jota puolestaan havaitaan rotilla pitkään jatkuneen haponerityksen estäjän käytön yhteydessä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselikuoren sisältämät rakeet:

sokeripallot (sakkaroosi ja maissitärkkelys),  
povidoni (K-30),  
natriumlauryylisulfaatti,  
poly(vinyylialkoholi),  
titaanidioksidi (E 171),  
makrogoli 3000,  
makrogoli 6000,  
talkki (E 553b),  
magnesiumsubkarbonaatti (raskas),  
polysorbaatti 80 (E 433),  
metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio.

#### Kapselikuori:

liivate (E 441),  
titaanidioksidi (E 171),  
punainen rautaoksidi (E 172).

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### 6.3 Kestoaika

Läpipainopakkaus/HDPE -purkki: 2 vuotta

HDPE -purkki: käytettävä 6 kuukauden kuluessa ensimmäisen avaamisen jälkeen.

### 6.4 Säilytys

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PE + DES- kalvo/ Al läpipainoliуска)

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

tai

Läpipainopakkaus (OPA/Al/PVC + Al läpipainoliуска)

Säilytä alle 30°C.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

HDPE -tablettipurkki

Pidä lääkepurkki tiiviisti suljettuna. Herkkä kosteudelle.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PE + DES -kalvo/ Al läpipainoliуска):

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 kovaa enterokapselia. Läpipainoliuskat on pakattu pahvirasiaan.

tai

Läpipainopakkaukset (OPA/Al/PVC + Al läpipainoliуска): 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 kovaa enterokapselia. Läpipainoliuskat on pakattu pahvirasiaan.

HDPE-tablettipurkit, joissa PP-korkki ja kuivausaine:

98 kovaa enterokapselia sekä kuivausainekapseli. Purkki on pakattu pahvirasiaan. Tablettipurkissa olevaa kuivausainekapselia ei saa niellä.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

### 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Lääkkeen anto nenä-mahaletkun kautta:

1. Avaa kapseli ja tyhjennä rakeet sopivaan ruiskuun. Täytä sitten ruisku noin 25 ml:lla vettä ja noin 5 ml:lla ilmaa.  
Tiettyjä nenä-mahaletkuja käytettäessä on kapselin sisältö sekoitettava 50 ml:aan vettä, jotta rakeet eivät tukkisi letkua.
2. Ravistele ruiskua välittömästi, jotta rakeet jakautuisivat tasaisesti suspensioon.
3. Pidä ruiskua kärki ylöspäin ja tarkista, ettei kärki ole tukkeutunut.
4. Liitä ruisku nenä-mahaletkuun siten, että ruiskun kärki osoittaa koko ajan ylöspäin.
5. Ravistele ruiskua ja käännä sitten sen kärki alaspäin. Injisoi välittömästi 5 - 10 ml liuosta letkuun. Käännä tämän jälkeen ruisku taas toisinpäin ja ravista (kärjen tukkeutumisen välttämiseksi on ruisku pidettävä kärki ylöspäin).
6. Käännä ruiskun kärki alaspäin ja injisoi toiset 5 - 10 ml letkuun. Toista edellä kuvatut vaiheet, kunnes ruisku on tyhjä.
7. Jos ruiskuun on jäänyt huuhtelua vaativaa sakkua, täytä ruisku 25 ml:lla vettä ja 5 ml:lla ilmaa ja toista vaihetta 5. Joitakin nenä-mahaletkuja varten tarvitaan 50 ml vettä.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

20 mg: 28551  
40 mg: 28552

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29.10.2010  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 30.11.2014

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

26.4.2023



## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDELST NAMN

Esomeprazol ratiopharm 20 mg hårda enterokapslar

Esomeprazol ratiopharm 40 mg hårda enterokapslar

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En hård enterokapsel innehåller 20 mg eller 40 mg esomeprazol i form av esomeprazolmagnesiumdihydrat.

Hjälpämne med känd effekt:

	20 mg hård enterokapsel	40 mg hård enterokapsel
sackaros	28,46–32,56 mg	56,93–65,11 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELSTFORM

Hård enterokapsel.

20 mg: Kapselkroppen och -hättan är svagt ljusröda och kapslarna innehåller vitt eller nästan vitt granulat. Kapselstorlek 3.

40 mg: Kapselkroppen och -hättan är ljusröda och kapslarna innehåller vitt eller nästan vitt granulat. Kapselstorlek 1.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

**Esomeprazol ratiopharm enterokapslar är indicerade hos vuxna:**

**För gastroesofagal refluxsjukdom (GERD)**

- behandling av erosiv refluxesofagit
- långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit
- symtomatisk behandling av gastroesofagal refluxsjukdom.

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

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

**Patienter i behov av kontinuerlig NSAID-behandling för**

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

**För långtidsbehandling efter inledande i.v.-behandling för att förebygga återblödning av peptiska sår**

**För behandling av Zollinger-Ellisons syndrom**

**Esomeprazol ratiopharm enterokapslar är indicerade hos barn från 12 års ålder:**

### **För gastroesofageal refluxsjukdom (GERD).**

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

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

## **4.2 Dosering och administreringsätt**

### **Dosering**

#### Vuxna

#### ***Gastroesofageal refluxsjukdom***

- *Behandling av erosiv refluxesofagit:*  
40 mg esomeprazol 1 gång dagligen i 4 veckor.  
I de fall där esofagiten inte läkt eller där symtom kvarstår rekommenderas ytterligare 4 veckors behandling.
- *Långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit:*  
20 mg esomeprazol 1 gång dagligen.
- *Symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom:*  
20 mg per dygn till patienter som inte har esofagit. Om symtomen kvarstår efter 4 veckors behandling, krävs vidare utredning. När symtomen försvunnit kan symtomen hållas under kontroll med underhållsbehandling på 20 mg per dygn. Alternativt kan en vid-behovsdosering på 20 mg en gång dagligen utnyttjas. Behandling med medicinering vid behov för kontroll av symtomen rekommenderas inte till patienter som behandlas med NSAID och har en ökad risk att utveckla ventrikel- och duodenalsår.

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

- *Läkning av duodenalsår hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori* samt förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter med ulkussjukdom förknippad med *Helicobacter pylori*:*  
Esomeprazol ratiopharm 20 mg i kombination med 1 g amoxicillin och 500 mg klaritromycin. Alla dessa läkemedel administreras 2 gånger dagligen under 7 dagar.

#### ***Vid kontinuerlig NSAID-behandling***

- *Läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår:*  
En vanlig dos är 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen. Behandlingens längd är 4–8 veckor.
- *Förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter:*  
20 mg esomeprazol 1 gång dagligen.

#### ***Långtidsbehandling efter inledande i.v.-behandling för att förebygga återblödning av peptiska sår***

- 40 mg en gång dagligen i 4 veckor som förebyggande mot återblödning av peptiska sår efter inledande i.v.-behandling.

#### ***Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom***

- Den rekommenderade startdosen är 40 mg esomeprazol 2 gånger dagligen. Doseringen bör sedan anpassas individuellt och behandlingen bör fortsätta så länge det är kliniskt indicerat. Baserat på tillgängliga kliniska data kan majoriteten av patienterna kontrolleras med doser på 80 till 160 mg esomeprazol dagligen. Doser som överstiger 80 mg dagligen bör delas och ges som två deldoser per dag.

### **Särskilda patientpopulationer**

### 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 särskild försiktighet (se avsnitt 5.2).

### Nedsatt leverfunktion

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

### Äldre patienter

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

## **Pediatrik population**

### Barn från 12 års ålder

#### ***Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)***

- *Behandling av erosiv refluxesofagit:*  
40 mg en gång dagligen i 4 veckor.  
I de fall där esofagiten inte läkt eller där symtom kvarstår rekommenderas ytterligare 4 veckors behandling.
- *Långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit:*  
20 mg en gång dagligen.
- *Symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD):*  
20 mg dagligen till patienter, som ej har esofagit. Om symtomen kvarstår efter 4 veckors behandling, krävs vidare utredning. När symtomen försvunnit övergår till underhållsbehandling med 20 mg per dygn.

#### ***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.

Rekommenderad dosering:

**Vikt 30–40 kg:** I kombination med två antibiotika: esomeprazol 20 mg, amoxicillin 750 mg och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt; alla administreras samtidigt, två gånger dagligen och i en veckas tid.

**Vikt > 40 kg:** I kombination med två antibiotika: esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg; alla administreras samtidigt, två gånger dagligen och i en veckas tid.

### Barn under 12 år

Esomeprazol ratiopharm enterokapslar ska inte användas vid behandling av barn under 12 år, eftersom erfarenhet från behandling av denna patientgrupp saknas.

## **Administrensätt**

Kapslarna ska sväljas hela tillsammans med en liten mängd vatten. Kapslarna får varken krossas eller tuggas på.

För patienter med sväljsvårigheter kan kapslarna också öppnas och granulatet suspenderas i ett halvt glas vatten (ej kolsyrat). Ingen annan vätska får användas, eftersom den magsaftresistenta drageringen kan lösas upp. Det vatten som granulatkornen blandats ut i ska drickas genast, eller senast inom 30 minuter. Glaset ska

slutligen sköljas med ett halvt glas vatten och detta skölvatten sedan drickas upp. Granulatkornen får inte tuggas på eller krossas.

Till patienter som inte alls kan svälja, kan granulatkornen i kapslarna suspenderas i vatten (ej kolsyrat) och ges via ventrikelsond. Det är viktigt att man noggrant har testat sprutans och sondens lämplighet för detta ändamål inför administreringen. För närmare anvisningar gällande iordningställande och administrering, se avsnitt 6.6.

Kapseln med torkmedel får inte sväljas.

### 4.3 Kontraindikationer

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

Esomeprazol får inte användas i kombination med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

### 4.4 Varningar och försiktighet

Om patienten uppvisar inga alarmerande symtom (t.ex. markant oavsiktlig viktnedgång, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) eller om ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats, ska eventuell malignitet uteslutas före behandlingsstart, eftersom en behandling med esomeprazol kan lindra dessa symtom och därmed fördröja en korrekt diagnos.

#### Långtidsbehandling

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

#### Vid-behovsbehandling

Patienter, som ordinerats esomeprazol vid behov ska uppmanas kontakta läkare om symptomens karaktär förändras.

#### Eradikering av *Helicobacter pylori*

Vid behandling med esomeprazol för eradikering av *Helicobacter pylori* ska möjliga 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 hos patienter som samtidigt får trippelbehandling och tar andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4 (t.ex. cisaprid).

#### Gastrointestinala infektioner

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

#### Upptag av vitamin B<sub>12</sub>

Liksom alla syrahämmande läkemedel, kan också esomeprazol orsaka hypo- eller aklorhydrri och på så vis minska upptaget av vitamin B<sub>12</sub> (cyanokobalamin). Detta bör beaktas hos patienter med minskade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad absorption av vitamin B<sub>12</sub> vid långtidsbehandling.

#### Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare (PPI), såsom esomeprazol, i minst tre månader och i de flesta fall i ett års tid. Allvarliga tecken på hypomagnesemi, såsom trötthet, tetani, delirium, kramper, svindel och ventrikulära arytmier kan förekomma, men symptomen kan komma smygande och kan därför förbises. I de flesta fall korrigeras hypomagnesemin efter substitutionsbehandling med magnesium och genom ett avbrytande av 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 regelbundet 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 ryggradsfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den generella frakturens risk 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 säkerställas.

#### 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/sjukvårdspersonalen ska överväga att sätta ut esomeprazol. SCLE i samband med någon tidigare behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för denna biverkning i samband med andra protonpumpshämmare.

#### Kombination med andra läkemedel

En samtidig behandling med 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 i kombination med 100 mg ritonavir. En esomeprazoldos på 20 mg per dygn får 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 omeprazol har observerats (se avsnitt 4.5).

Den kliniska relevansen av denna interaktion är oviss. För säkerhets skull rekommenderas inte samtidig användning av esomeprazol och klopidogrel.

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

#### Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) som erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande, har rapporterats i mycket sällsynta fall i samband med esomeprazolbehandling.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på de allvarliga hudreaktionerna EM/SJS/TEN/DRESS och ska rådfråga läkare omedelbart när indikativa tecken och symtom observeras.

Esomeprazol ska omedelbart sättas ut vid tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och ytterligare medicinsk vård/noggrann övervakning ska tillhandahållas efter behov.

Behandlingen ska inte återupptas till patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

#### Interferens på laboratorieundersökningar

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

#### Hjälpämnen

*Natrium*

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

#### *Sackaros*

Dessa läkemedel innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda dessa läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltasbrist.

### **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 en hämning av CYP2C19.

För atazanavir och nelfinavir har minskade nivåer i serum rapporterats när de givits tillsammans med omeprazol, och en samtidig administrering rekommenderas därför inte. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg dagligen) och atazanavir (300 mg i kombination med ritonavir 100 mg) till friska frivilliga försökspersoner resulterade i en påtagligt minskad exponering för 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 för atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg en gång dagligen) med atazanavir (400 mg i kombination med ritonavir 100 mg) till friska frivilliga försökspersoner resulterade i en minskad exponering på cirka 30 % för atazanavir jämfört med exponeringen som observerats med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen utan omeprazol (20 mg en gång dagligen). Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) och nelfinavir reducerade medelvärdet för AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  för nelfinavir med 36–39 % och medelvärdet för AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 med 75–92 %. På grund av liknande farmakodynamiska effekter och farmakokinetiska egenskaper hos omeprazol och esomeprazol rekommenderas inte samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir (se avsnitt 4.4), och en samtidig administrering av esomeprazol och nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

För saquinavir (administrerat samtidigt med ritonavir) har ökade nivåer i plasma (80–100 %) rapporterats vid samtidig omeprazolbehandling (40 mg en gång dagligen). Behandling med omeprazol (20 mg en gång dagligen) hade ingen effekt på exponeringen för darunavir (med samtidigt ritonavir) och amprenavir (med samtidigt ritonavir). En behandling med esomeprazol (20 mg en gång dagligen) hade ingen effekt på exponeringen för amprenavir (med eller utan samtidigt ritonavir). Behandling med omeprazol (40 mg en gång dagligen) hade ingen effekt på exponeringen för lopinavir (med samtidigt ritonavir).

##### *Metotrexat*

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

##### *Takrolimus*

Samtidig administrering av esomeprazol och takrolimus har rapporterats öka nivåerna av takrolimus i serum. En effektiverad övervakning av takrolimuskoncentrationerna liksom njurfunktionen (kreatininclearance) bör ske, och doseringen av takrolimus justeras vid behov.

##### *Läkemedel med pH-beroende absorption*

Minskad intragastrisk surhetsgrad under behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare kan minska eller öka absorptionen av läkemedel med absorption beroende på pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorptionen av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av

friska försökspersoner med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av tio försökspersoner). Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Dock skall försiktighet utövas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Monitoreringen av den terapeutiska läkemedelshalten 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 koncentrationen av dessa läkemedel i plasma öka och en dossänkning kan behövas. Detta ska särskilt beaktas när esomeprazol förskrivs som vid-behovsbehandling.

#### *Diazepam*

Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol ledde till 45 % minskning av clearance av CYP2C19-substratet diazepam.

#### *Fenytoin*

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

#### *Vorikonazol*

Omeprazol (40 mg en gång dagligen) ökade  $C_{max}$  och  $AUC_{\tau}$  med 15 % respektive 41 %.

#### *Cilostazol*

Omeprazol så väl som esomeprazol fungerar som hämmare av CYP2C19. Då doser på 40 mg gavs till friska försökspersoner i en cross-over studie ökade omeprazol  $C_{max}$  och AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 %, och  $C_{max}$  och AUC för 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 ökning på 32 % av den totala exponeringen (AUC) och en förlängning på 31 % av halveringstiden ( $t_{1/2}$ ), men den maximala plasmanivån av cisaprid ökade inte i betydande grad. 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*

Då 40 mg esomeprazol i en klinisk studie administrerades till patienter som behandlades med warfarin, förblev koagulationstiderna hos dessa patienter inom godkända gränser. Efter marknadsintroduktion har ett fåtal isolerade fall av förhöjt INR med klinisk betydelse rapporterats vid samtidig behandling. Kontroll av koaguleringsvärden rekommenderas om behandling med esomeprazol påbörjas eller avbryts 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 en minskad maximal hämning av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 14 %.

När klopidogrel gavs tillsammans med en fast kombinationsdos av esomeprazol (20 mg) och acetylsalicylsyra (81 mg) i en studie på friska försökspersoner minskades exponeringen 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 mer

betydande kardiovaskulära händelser. För säkerhets skull ska samtidig användning av esomeprazol och klopidogrel undvikas.

#### Undersökta läkemedel utan kliniskt relevanta interaktioner

##### *Amoxicillin och kinidin*

Inga kliniskt relevanta effekter av esomeprazol på farmakokinetiken hos amoxicillin eller kinidin har identifierats.

##### *Naproxen eller rofecoxib*

Studier som utvärderade samtidig administrering av esomeprazol och naproxen samt esomeprazol och rofecoxib har inte visat på några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner under korttidsbehandling.

#### Effekten av andra läkemedel 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 två gånger dagligen) resulterade i att exponeringen (AUC) för esomeprazol dubblerades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av exponeringen för esomeprazol. CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade AUC<sub>t</sub> för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering av esomeprazol ska dock övervägas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion samt i fall där samtidig behandling under en längre tid behövs.

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

Läkemedel som inducerar CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkt esomeprazolnivå i serum genom en ökning av metabolismhastigheten för esomeprazol.

#### Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Graviditet

Kliniska data beträffande användning av esomeprazol i samband med graviditet är otillräckliga. Epidemiologiska studiedata från ett större antal graviditeter som exponerats för racematet (d.v.s. omeprazol) tyder inte på missbildningar eller fostertoxicitet. Djurstudier med esomeprazol tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter avseende embryonal/fetal utveckling. Djurstudier med racematet tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter avseende dräktighet, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av esomeprazol.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

#### Amning

Det är inte känt om esomeprazol utsöndras i human bröstmjölk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av esomeprazol hos nyfödda/spädbarn. Esomeprazol får inte användas under amningsperioden.

#### Fertilitet

Djurstudier där den racemiska blandningen av omeprazol getts som oral administrering har inte visat några effekter med avseende på fertiliteten.

## **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 dessa symtom förekommer, ska patienten inte köra bil eller använda maskiner som kräver skärpt uppmärksamhet.

## 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 marknadsintroduktion). Dessutom är säkerhetsprofilen likartad för olika läkemedelsformer, indikationer, åldersgrupper och patientpopulationer. Inga dosrelaterade biverkningar har identifierats.

### Sammanfattning över biverkningarna

Följande misstänkta eller identifierade biverkningar har rapporterats i de kliniska prövningarna med esomeprazol samt efter marknadsintroduktion. Ingen av dessa har befunnits vara dosrelaterade.

Biverkningarna har klassificerats efter frekvens på följande vis:

- Mycket vanliga ( $\geq 1/10$ )
- Vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )
- Mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ )
- Sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )
- Mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ )
- Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktiska reaktioner/anafylaktisk 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	sömlöshet
	Sällsynta	agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	aggressivitet, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	huvudvärk
	Mindre vanliga	yrsel, parestesier, dåsighet
	Sällsynta	dysgeusi
Ögon	Sällsynta	dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	svindel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	bronkospasmer
Magtarmkanalen	Vanliga	buksmärtor, förstoppning, diarré, flatulens, illamående/kräkningar, (godartade) funduskörtelpolyper
	Mindre vanliga	muntorrhet

	Sällsynta	stomatit, gastrointestinal candidiasis
	Ingen känd frekvens	mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	förhöjda leverenzymvärden
	Sällsynta	hepatit, möjligen med ikterus
	Mycket sällsynta	leverinsufficiens, encefalopati hos patienter med leversjukdom
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	dermatit, klåda, hudutslag, urtikaria
	Sällsynta	alopeci, ljuskänslighet
	Mycket sällsynta	<i>erythema multiforme</i> , Stevens-Johnsons syndrome, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	Ingen känd frekvens	subakut kutan <i>lupus erythematosus</i> (se avsnitt 4.4).
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	höft-, handleds- eller ryggradsfrakturer (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	interstitiell nefrit, njurinsufficiens har i vissa fall förekommit samtidigt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	allmän sjukdomskänsla, ökad svettning

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

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

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

## 4.9 Överdoser

Erfarenheten av avsiktlig överdosering med esomeprazol är mycket begränsad. Symtom som beskrivits i samband med en dos på 280 mg är gastrointestinala symtom och svaghetskänsla. Singeldoser på 80 mg esomeprazol har tolererats utan negativa följder. Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad proteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys. Som vid all annan överdosering ska behandlingen vara symptomatisk och allmänt stödjande åtgärder ska vidtas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrerelaterade symtom, protonpumpshämmare  
ATC-kod: A02BC05

Esomeprazol är S-isomeren av omeprazol, och dämpar syrasekretionen i ventrikeln genom en specifik, målstyrd verkningsmekanism. Läkemedlet är en specifik hämmare av syrapumpen i parietalcellerna. Såväl R- som S-isomeren av omeprazol har likartad farmakodynamisk aktivitet.

#### Verkningsmekanism

Esomeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till sin aktiva form i den sura miljön i parietalcellernas sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet  $H^+K^+$ -ATPas, d.v.s. syrapumpen. Esomeprazol ger en hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion.

#### Farmakodynamiska effekter

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

Efter peroral dosering av 20 mg eller 40 mg esomeprazol i 5 dagar hos patienter med symptomatisk GERD var det intragastriska pH-värdet över 4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar av en 24 timmars period. Andelen patienter hos vilka ett intragastriskt pH på över 4 bibehölls i minst 8, 12 respektive 16 timmar var 76 %, 54 % respektive 24 % för esomeprazol 20 mg. Motsvarande siffror för esomeprazol 40 mg är 97 %, 92 % respektive 56 %.

Ett samband mellan syrasekretionshämmning och exponering har påvisats med AUC som surrogatparameter för koncentration i plasma.

En läkning av refluxesofagit uppnås hos ca 78 % av patienterna inom 4 veckor med esomeprazol 40 mg och hos ca 93 % efter 8 veckor.

Med en veckas behandling med esomeprazol 20 mg två gånger dagligen tillsammans med lämpliga antibiotika, erhålls eradikering av *H. pylori* hos ca 90 % av patienterna. Uppföljande behandling med antisekretoriska läkemedel behövs inte för att uppnå effektiv sårhäkning och symptomfrihet vid okomplicerade duodenalsår efter 1 veckas eradikeringsbehandling.

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

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrinhalten 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 en behandling med protonpumpshämmare (PPI) ska avbrytas senast 5 dagar och högst 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler, möjligen relaterat till de ökade serumgastrinnivåerna, har observerats hos både barn och vuxna under långtidsbehandling med esomeprazol. Dessa fynd 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 följd av uttalad hämning av syrasekretionen. De är godartade och synes vara reversibla.

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

#### Klinisk effekt

I två studier med ranitidin som aktiv jämförelsesubstans visade esomeprazol bättre effekt än ranitidin vid läkning av ventrikel- och duodenalsår hos patienter som använde NSAID, inklusive COX-2 selektiva NSAID-läkemedel.

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

#### Pediatrisk population

I en studie fick pediatrika patienter med GERD (i åldern < 1–17 år) långtidsbehandling med protonpumpshämmare. I denna studie utvecklade 61 % av barnen 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 granulat. Inversionen till R-isomeren *in vivo* är negligerbar. Absorptionen av esomeprazol är snabb och maximal plasmanivå uppnås cirka 1–2 timmar efter dos. Den absoluta biotillgängligheten är 64 % efter en singeldos på 40 mg och ökar till 89 % efter upprepad dosering en gång dagligen. Motsvarande siffror för 20 mg esomeprazol är 50 % respektive 68 %.

Samtidigt intag av föda både minskar och fördröjer absorptionen av esomeprazol, men har ingen signifikant inverkan på esomeprazols effekt på det intragastriska pH-värdet.

#### 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 metabolismen är beroende av det polymorfa isoenzymet CYP2C19, som katalyserar bildningen av hydroxi- och desmetylmetaboliterna av esomeprazol. Den återstående delen är beroende av ett annat specifikt isoenzym, CYP3A4, vilket svarar för uppkomsten av esomeprazolsulfon, d.v.s. huvudmetaboliten i plasma.

#### Eliminering

Följande farmakokinetiska parametrar gäller huvudsakligen individer med ett fungerande CYP2C19-enzym, s.k. snabba metaboliserare.

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

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

#### Linjäritet/icke-linjäritet

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

#### Speciella patientgrupper

##### *Långsamma metaboliserare*

Ungefär  $2,9 \pm 1,5$  % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa katalyseras metabolismen av esomeprazol förmodligen huvudsakligen av 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 i medeltal ca 60 %. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

##### *Kön*

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

##### *Nedsatt leverfunktion*

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan vara nedsatt. Metabolismen minskas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av AUC för esomeprazol. Därför bör en maximal dos på 20 mg inte överskridas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att 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, förväntas ingen förändring av esomeprazols metabolism 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 mg och 40 mg esomeprazol till ungdomar i åldern 12–18 år var totalexponeringen (AUC) och tiden till maximal plasmakoncentration ( $t_{max}$ ) likvärdiga med motsvarande värden hos vuxna.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Följande biverkningar har inte observerades i kliniska studier, men de har setts hos försöksdjur vid exponeringsnivåer motsvarande kliniska exponeringsnivåer, och kan därför vara av möjlig relevans för klinisk användning:

Cancerstudier 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.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Granulatkornen inuti kapslarna:

sockersfärer (sackaros och majsstärkelse),  
povidon (K-30),  
natriumlaurilsulfat,  
poly(vinylalkohol),  
titandioxid (E 171),  
makrogol 3000,  
makrogol 6000,  
talk (E 553b),  
magnesiumsubkarbonat (tungt),  
polysorbat 80 (E 443),  
metakrylsyra-etylakrylatkopolymer (1:1), dispersion 30 %

#### Kapselskal:

gelatin (E 441),  
titandioxid (E 171),  
röd järnoxid (E 172).

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

Blister/Tablettburk av HDPE: 2 år.

Innehållet i en tablettburk av HDPE ska användas inom 6 månader efter att den öppnats för första gången.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

#### Blister (OPA/Al/PE + DES-film/Al-folie)

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.  
eller

#### Blisterförpackning (OPA/Al/PVC + Al-folie)

Förvaras vid högst 30°C.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

#### Tablettburk av HDPE

Tillslut tablettburken väl. Fuktkänsligt.

Inga särskilda temperaturanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningar (OPA/Al/PE + DES-film/Al-folie):

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 hårda enterokapslar. Blisterskivorna levereras förpackade i pappkartonger.

eller

Blisterförpackningar (OPA/Al/PVC + Al-folie):

7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 hårda enterokapslar. Blisterskivorna levereras förpackade i pappkartonger.

Tablettburkar av HDPE försedda med lock av PP och torkmedel:

98 hårda enterokapslar samt kapsel med torkmedel. Burkarna levereras förpackade enskilt i pappkartonger. Kapseln med torkmedel får inte sväljas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

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

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

### Administrering via ventrikelsond

1. Öppna kapseln och håll över granulatet i en lämplig spruta. Dra upp cirka 25 ml vatten och cirka 5 ml luft i sprutan.  
För vissa sonder krävs 50 ml vatten för att förhindra att granulatet klumpar ihop sig och täpper sonden.
2. Skaka sprutan så att granulatet fördelas jämnt i hela suspensionen.
3. Håll sprutan med spetsen uppåtriktad och kontrollera att spetsen inte täppts till.
4. Koppla sprutan till sonden (fortfarande med sprutspetsen riktad uppåt).
5. Skaka sprutan och rikta den med spetsen nedåt. Injicera omedelbart 5 - 10 ml genom sonden och vänd sprutan med spetsen uppåt igen (sprutan måste hållas med spetsen uppåtriktad för att undvika att spetsen täpps till).
6. Vänd sprutan med spetsen nedåt och injicera ytterligare 5 - 10 ml genom sonden. Upprepa proceduren tills sprutan är tom.
7. Dra upp 25 ml vatten och 5 ml luft i sprutan och upprepa steg 5 för att skölja ner eventuella sediment. För vissa sonder behövs det 50 ml vatten.

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

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Tyskland

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

20 mg: 28551

40 mg: 28552

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

Datum för det första godkännandet: 29.10.2010

Datum för den senaste förnyelsen: 30.11.2014

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

26.4.2023