

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esomeprazol Actavis 20 mg enterotabletter
Esomeprazol Actavis 40 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver enterotablett inneholder 20 mg esomeprazol (tilsvarende 21,75 mg esomeprazolmagnesiumdihydrat)

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder maksimalt 5,65 mg sukrose.

Hver enterotablett inneholder 40 mg esomeprazol (tilsvarende 43,5 mg esomeprazolmagnesiumdihydrat)

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder maksimalt 11,3 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotablett

20 mg: Lys rosa, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett, 6,55 x 13,6 mm.

40 mg: Rosa, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett, 8,2 x 17 mm.

4. KLINISKE EGENSKAPER

4.1 Indikasjon(er)

Esomeprazol Actavis tabletter er indisert til voksne for:

Gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)

- behandling av erosiv refluksøsofagitt
- langtidsbehandling av pasienter med tilhelet øsofagitt for å forhindre tilbakefall
- symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)

I kombinasjon med egnede antibakterielle regimer for eradikering av *Helicobacter pylori* og

- tilheling av *Helicobacter pylori*-assosierte duodenalsår og
- forebygging av tilbakevendende peptiske sår hos pasienter med *Helicobacter pylori*-relaterte sår.

Pasienter som trenger kontinuerlig NSAID-behandling

- tilheling av NSAID-relaterte ventrikkelsår.
- forebyggende behandling mot NSAID-relaterte ventrikkel- og duodenalsår hos risikopasienter.

Forlenget behandling etter i.v. behandling, for å forebygge nye blødninger fra peptiske sår.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Esomeprazol Actavis tabletter er indisert til ungdom fra 12 år og eldre for

Gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)

- behandling av erosiv refluksøsofagitt
- langtidsbehandling av pasienter med tilhelet øsofagitt for å forhindre tilbakefall
- symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)

I kombinasjon med antibiotika ved behandling av duodenalsår forårsaket av *Helicobacter pylori*

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)

- behandling av erosiv refluksøsofagitt
40 mg esomeprazol én gang daglig i 4 uker.
Behandling i ytterligere 4 uker anbefales til pasienter som ikke er symptomfrie eller der øsofagitt ikke er tilhelet.
- langtidsbehandling av pasienter med tilhelet øsofagitt for å forhindre tilbakefall
20 mg esomeprazol én gang daglig.
- symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)
20 mg én gang daglig til pasienter uten øsofagitt. Dersom symptomkontroll ikke oppnås etter 4 uker, bør pasienten undersøkes ytterligere. Symptomkontroll kan vedlikeholdes ved bruk av 20 mg én gang daglig. Ved behov kan det gis 20 mg én gang daglig. For pasienter på NSAID-behandling med risiko for å utvikle ventrikel- eller duodenalsår, anbefales ikke behandling etter behov for å oppnå symptomkontroll.

I kombinasjon med egnede antibakterielle regimer for eradikering av *Helicobacter pylori* og

- tilheling av *Helicobacter pylori*-assosierte duodenalsår og
- forebygging av tilbakevendende peptiske sår hos pasienter med *Helicobacter pylori*-relaterte sår.
20 mg esomeprazol med 1 g amoksisillin og 500 mg klaritromycin, alle 2 ganger daglig i 7 dager.

Pasienter som trenger kontinuerlig NSAID-behandling

- tilheling av NSAID-relaterte ventrikkelsår
Vanlig dose er 20 mg esomeprazol én gang daglig. Behandlingens varighet er 4-8 uker.
- forebyggende behandling mot NSAID-relaterte ventrikel- og duodenalsår hos risikopasienter
20 mg esomeprazol én gang daglig.

Forlenget behandling etter i.v. behandling, for å forebygge nye blødninger fra peptiske sår

40 mg esomeprazol én gang daglig i 4 uker etter i.v. behandling, for å forebygge nye blødninger fra peptiske sår.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Anbefalt startdose er 40 mg esomeprazol to ganger daglig. Dosen bør deretter justeres individuelt og behandlingen bør fortsette så lenge det er klinisk indisert. Tilgjengelige kliniske data viser at de fleste pasienter kan opprettholde sykdomskontroll med doser mellom 80 og 160 mg esomeprazol daglig. Ved doser på mer enn 80 mg daglig bør dosen deles opp og gis to ganger om dagen.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med redusert nyrefunksjon. Forsiktighet må utvises ved pasienter med alvorlig nyresvikt på grunn av begrenset erfaring (se punkt 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig for pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør en maksimumsdose på 20 mg esomeprazol ikke overskrides (se punkt 5.2).

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Ungdom fra 12 år og eldre

Gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)

- behandling av erosiv refluksofagitt
40 mg esomeprazol én gang daglig i 4 uker.
Behandling i ytterligere 4 uker anbefales til pasienter som ikke er symptomfrie eller der øsofagitt ikke er tilhelet.
- langtidsbehandling av pasienter med tilhelet øsofagitt for å forhindre tilbakefall
20 mg esomeprazol én gang daglig.
- symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)
20 mg én gang daglig til pasienter uten øsofagitt. Dersom symptomkontroll ikke oppnås etter 4 uker, bør pasienten undersøkes ytterligere. Symptomkontroll kan vedlikeholdes ved bruk av 20 mg én gang daglig.

Behandling av duodenalsår forårsaket av Helicobacter pylori

Ved valg av kombinasjonsbehandling bør det tas hensyn til offisielle nasjonale, regionale og lokale retningslinjer vedrørende bakteriell resistens, behandlingsvarighet (det vanligste er 7 dager, men behandlingen kan vare i inntil 14 dager) og riktig bruk av antibakterielle midler. Behandlingen bør skje under tilsyn av spesialist.

Anbefalt dosering er:

Vekt	Dosering
30-40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: esomeprazol 20 mg, amoksisillin 750 mg og klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvekt administreres samtidig to ganger daglig i én uke.
> 40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: esomeprazol 20 mg, amoksisillin 1 g og klaritromycin 500 mg administreres samtidig to ganger daglig i én uke.

Barn under 12 år

Esomeprazol Actavis bør ikke gis til barn under 12 år. Det kan finnes bedre egnede legemiddelformer av esomeprazol.

Administrasjonsmåte

Tablettene bør svelges hele sammen med vann. Tablettene skal ikke knuses eller tygges.

For pasienter som har problemer med å svelge, kan tablettene også løses opp i et halvt glass vann uten kullsyre. Det skal ikke brukes noen andre væsker, da enterodrasjeringen kan oppløses. Rør til tablettene løses og drikk blandingen med pellets umiddelbart eller innen 30 minutter. Skyll deretter glasset med et halvt glass vann og drikk. Pelletsene skal ikke tygges eller knuses.

For pasienter som ikke kan svelge, kan tablettene løses i vann uten kullsyre og administreres via en magesonde. Det er viktig å teste at sprøyten og sonden som velges, passer til slik bruk. For instruksjoner om tilberedning og administrering, se punkt 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, overfor substituerte benzimidazolpreparater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Esomeprazol skal ikke brukes samtidig med nelfinavir (se punkt 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hvis det foreligger alarmsymptomer (for eksempel ved utilsiktet vektnedgang, gjentatt oppkast, dysfagi, hematemese, anemi eller melena) og ved mistanke om eller konstatert gastrisk ulcer, skal malignitet utelukkes, da behandling med esomeprazol kan lindre symptomene og forsinke en diagnose.

Langvarig bruk

Pasienter på langtidsbehandling (spesielt de som er behandlet i mer enn ett år) bør kontrolleres regelmessig.

Behandling ved behov

Pasienter som tar preparatet ved behov, bør kontakte lege hvis symptomene endrer karakter.

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Ved forskrivning av esomeprazol for eradikering av *Helicobacter pylori* bør mulige interaksjoner med alle komponentene i trippelterapien vurderes. Klaritromycin er en potent hemmer av CYP3A4 og derfor bør kontraindikasjoner og interaksjoner for klaritromycin vurderes når trippelterapi brukes til pasienter som samtidig tar andre legemidler som metaboliseres via CYP3A4, som f.eks. cisaprid.

Gastrointestinale infeksjoner

Behandling med protonpumpehemmere kan føre til en liten økt risiko for gastrointestinale infeksjoner med f.eks. Salmonella og Campylobacter (se punkt 5.1).

Absorpsjon av vitamin B12

Esomeprazol kan, som alle syre-blokkerende legemidler, redusere absorpsjonen av vitamin B12 (cyanokobolamin) på grunn av hypo- eller aklorhydri. Dette bør vurderes hos pasienter med reduserte kroppsdepoter eller risikofaktorer for redusert vitamin B12-absorpsjon ved langtidsbehandling.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi har blitt rapportert hos pasienter som behandles med PPI som esomeprazol i minst tre måneder og i de fleste tilfeller i et år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi slik som fatigue, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikkelarytmi kan forekomme, men de kan begynne snikende og bli oversett. Hos de fleste berørte pasientene bedret hypomagnesemi seg etter magnesiumerstatning og seponering av PPI.

Hos pasienter som forventes å være på langtidsbehandling eller som tar PPI med digoksin eller legemidler som forårsaker hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivåer før oppstart med PPI-behandling og periodisk under behandlingen.

Risiko for brudd

Protonpumpehemmere, særlig ved bruk av høye doser og over lang tid (> 1 år), kan gi noe økning i risiko for hofte-, håndledds- og rygggradsbrudd. Dette gjelder hovedsakelig hos eldre eller ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den samlede risikoen for brudd med 10-40 %. En del av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose bør få behandling i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer, og bør ha et tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av esomeprazol bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Kombinasjon med andre legemidler

Samtidig bruk av esomeprazol og atazanavir er ikke anbefalt (se pkt. 4.5). Hvis kombinasjonen av atazanavir og en protonpumpehemmer er vurdert helt nødvendig, anbefales nøye klinisk monitorering i kombinasjon med en økning i atazanavirdosen til 400 mg sammen med 100 mg ritonavir. Dosen esomeprazol 20 mg skal ikke overskrides.

Esomeprazol er en CYP2C19-inhibitor. Mulighet for interaksjoner med legemidler som metaboliseres av CYP2C19, bør vurderes ved oppstart og avslutning av behandlingen med esomeprazol. En interaksjon er observert mellom klopidoogrel og esomeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevansen av denne interaksjonen er ukjent. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av esomeprazol og klopidoogrel frarådes.

Ved forskrivning av esomeprazol til behandling ved behov, bør implikasjoner for interaksjoner med andre legemidler, forårsaket av fluktuasjoner i plasmakonsentrasjonen av esomeprazol vurderes (se punkt 4.5).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), slik som erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende, er rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av esomeprazol.

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på de alvorlige hudreaksjonene EM/SJS/TEN/DRESS, og bør umiddelbart ta kontakt med lege ved observasjon av slike tegn eller symptomer.

Esomeprazol bør umiddelbart seponeres ved observasjon av tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og egnet behandling eller monitorering bør igangsettes ved behov.

Pasienter som opplever EM/SJS/TEN/DRESS ved bruk av esomeprazol, bør ikke bruke produktet igjen.

Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med esomeprazol stoppes minst fem dager før måling av CgA (se punkt 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med protonpumpehemmere.

Hjelpestoffer

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver enterotablett, og er så godt som "natriumfritt".

Sukrose

Dette legemidlet inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase-isomaltasemangel bør ikke bruke dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av esomeprazol på andre legemidlers farmakokinetikk

Proteasehemmere

Det er rapportert at omeprazol interagerer med enkelte proteasehemmere. Den kliniske betydningen og mekanismene bak de rapporterte interaksjonene er ikke kjent. Økt pH i magesekken ved omeprazolbehandling kan endre absorpsjonen av proteasehemmere. Andre mulige interaksjonsmekanismer er via hemming av CYP2C19.

For atazanavir og nelfinavir er det rapportert nedsatte serumnivåer når de er gitt sammen med omeprazol. Samtidig administrering anbefales derfor ikke. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg hos friske frivillige resulterte i en betydelig reduksjon i atazanavir eksponering (ca. 75 % senkning i AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$). Økning av atazanavirdosen til 400 mg kompenserte ikke for den påvirkningen omeprazol har på atazanavir-eksponeringen. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg daglig) og atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige resulterte i nedsatt atazanavireksponering med ca 30 % sammenlignet med eksponering av daglig dose atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uten omeprazol 20 mg daglig. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg daglig) reduserte gjennomsnittlig AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for nelfinavir med 36–39 % og gjennomsnittlig AUC, $C_{\max}$ og $C_{\min}$ for den farmakologisk aktive metabolitten M8 med 75–92 %. På grunn av lignende farmakodynamiske og farmakokinetiske egenskaper for omeprazol og esomeprazol anbefales ikke samtidig administrering av esomeprazol og atazanavir (se punkt 4.4). Samtidig administrering av esomeprazol og nelfinavir er kontraindisert (se punkt 4.3).

For saquinavir (med ritonavir administrert samtidig) er det rapportert økte serumnivåer (80–100 %) ved samtidig behandling med omeprazol (40 mg daglig). Behandling med omeprazol 20 mg daglig hadde ingen effekt på eksponering av darunavir (med ritonavir administrert samtidig) og amprenavir (med ritonavir administrert samtidig). Behandling med esomeprazol 20 mg daglig hadde ingen effekt på eksponering av amprenavir (med og uten samtidig ritonavir administrering). Behandling med omeprazol 40 mg daglig hadde ingen effekt på eksponering av lopinavir (med ritonavir administrert samtidig).

Metotreksat

Når metotreksat gis sammen med PPI, har metotreksatnivåene blitt rapportert å øke hos noen pasienter. Ved administrasjon av høye doser metotreksat kan det være nødvendig å vurdere en midlertidig seponering av esomeprazol

Takrolimus

Samtidig administrasjon av esomeprazol har blitt rapportert å øke serumnivåene av takrolimus: En forsterket overvåking av takrolimus-konsentrasjoner samt nyrefunksjon (kreatinin clearance) bør utføres, og om nødvendig en dosejustering av takrolimus.

Legemidler med pH-avhengig absorpsjon

Magesyresuppresjon ved behandling med esomeprazol og andre PPI kan redusere eller øke absorpsjonen av legemidler med en magesyreavhengig absorpsjon. I likhet med andre legemidler som reduserer syrenivået i magesekken, kan absorpsjon av ketokonazol, itrakonazol og erlotinib reduseres og absorpsjonen av digoksin kan øke under behandling med esomeprazol. Samtidig behandling med omeprazol (døgndose på 20 mg) og digoksin hos friske personer økte biotilgjengeligheten til digoksin med 10 % (opptil 30 % hos to av ti pasienter). Digoksintoksitet er sjelden rapportert. Det bør imidlertid utvises forsiktighet hvis esomeprazol gis i høye doser til eldre pasienter. Det bør da iverksettes terapeutisk medikamentmonitorering av digoksin.

Legemidler som metaboliseres via CYP2C19

Esomeprazol hemmer CYP2C19, det viktigste enzymet for metabolisme av esomeprazol. Ved samtidig behandling med esomeprazol og legemidler som metaboliseres via CYP2C19, som f.eks. diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin osv. kan dermed plasmakonsentrasjonen av disse øke, og en dosereduksjon kan være nødvendig. Dette bør vurderes, spesielt ved forskrivning av esomeprazol for bruk ved behov.

Diazepam

Samtidig behandling med 30 mg esomeprazol og diazepam resulterte i 45 % reduksjon i utskillelse av diazepam.

Fenytoin

Samtidig behandling med 40 mg esomeprazol og fenytoin resulterte i 13 % økning i plasmanivåene av fenytoin hos epileptikere. Det anbefales å monitorere plasmakonsentrasjonen av fenytoin ved start eller avslutning av esomeprazolbehandling.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg én gang daglig) økte C_{max} og AUC_r for vorikonazol (et CYP2C19 substrat) med henholdsvis 15 % og 41 %.

Cilostazol

Omeprazol samt esomeprazol virker som inhibitorer av CYP2C19. I en krysningsstudie med omeprazol gitt i doser på 40 mg til friske personer økte C_{max} og AUC for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 %, og for en av dens aktive metabolitter med henholdsvis 29 % og 69 %.

Cisaprid

Samtidig behandling med esomeprazol og cisaprid hos friske frivillige resulterte i 32 % økning av plasmakonsentrasjonskurven (AUC), og en 31 % forlengelse av halveringstiden ($t_{1/2}$), men ingen signifikant økning i maksimalt plasmanivå av cisaprid. Det ubetydelig forlengede QT-intervallet som ble observert etter administrering av cisaprid alene, ble ikke ytterligere forlenget når cisaprid ble gitt i kombinasjon med esomeprazol (se også punkt 4.4).

Warfarin

I en klinisk studie er det vist at ved samtidig behandling med 40 mg esomeprazol og warfarin, lå koagulasjonstiden innenfor akseptabelt område. Likevel er det etter lansering rapportert isolerte tilfeller av klinisk relevant forhøyet INR ved samtidig behandling. Det anbefales å monitorere ved initiering og seponering av samtidig behandling med warfarin eller andre kumarinderivater og esomeprazol.

Klopidogrel

Resultater fra studier med friske personer har vist en farmakokinetisk (PK) / farmakodynamisk (PD) interaksjon mellom klopidogrel (300 mg startdose / 75 mg daglig vedlikeholdsdose) omeprazol (80 mg p.o. daglig) som fører til redusert eksponering for den aktive metabolitten til klopidogrel med gjennomsnittlig 40 %, og som fører til redusert maksimal hemming av (ADP-indusert) plodplateaggregasjon med gjennomsnittlig 14 %.

Når klopidogrel ble gitt sammen med en fast dosekombinasjon av esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg sammenlignet med klopidogrel alene i en studie av friske personer, var det redusert eksponering med nesten 40 % av den aktive metabolitten til klopidogrel. Maksimumsnivåene av hemming av (APD-indusert) blodplateaggregasjon hos disse personene var imidlertid de samme for klopidogrel og klopidogrel + de kombinerte (esomeprazol + ASA) produktgruppene.

De kliniske implikasjonene av PK/PD-interaksjonen av esomeprazol er ikke-konstistente med hensyn på data for alvorlige kardiovaskulære hendelser rapportert i både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forsiktighetsregel skal samtidig bruk av klopidogrel frarådes.

Undersøkte legemidler uten klinisk relevant interaksjon

Amoksisillin og kinidin

Esomeprazol har vist å ikke ha noen klinisk relevant effekt på farmakokinetikken til amoksisillin eller kinidin.

Naproxen eller rofekoksib

Studier som evaluere samtidig administrasjon av esomeprazol og enten naproxen eller rofekoksib indentifiserte ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner under korttidsstudier.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til esomeprazol

Legemidler som hemmer CYP2C19 og/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4. Samtidig behandling med esomeprazol og CYP3A4-hemmeren, klaritromycin (500 mg 2 ganger daglig) resulterte i en fordobling av AUC av esomeprazol. Samtidig behandling med esomeprazol og en kombinert hemmer av CYP2C19 og CYP3A4 kan føre til en fordobling av esomeprazol-eksponering. CYP2C19- og CYP3A4-hemmeren vorikonazol økte AUC_r av omeprazol med 280 %. Dosejustering av esomeprazol kreves normalt ikke i noen av disse tilfellene. Imidlertid bør dosejustering vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og dersom langtidsbehandling er indisert.

Legemidler som induserer CYP2C19 og/eller CYP3A4

Legemidler som er kjent for å indusere CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge deler (som rifampicin og Johannesurt), kan medføre redusert serumnivå av esomeprazol ved å øke metabolismen av esomeprazol.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier er bare utført på voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kliniske data med esomeprazol ved graviditet er ufullstendige. Epidemiologiske studier som inneholder data fra et større antall graviditeter eksponert for den racemiske blandingen omeprazol indikerer ingen malformasjoner eller føtotoksiske effekter. Dyreforsøk indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter på embryo/føtal utvikling. Dyrestudier med den racemiske blandingen indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter ved graviditet, fødsel eller postnatal utvikling. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning til gravide.

En moderat mengde data (utfallet av mellom 300–1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal-toksisitet forårsaket av esomeprazol.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Amming

Det er ukjent om esomeprazol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekten av esomeprazol i nyfødte/spedbarn. Esomeprazol bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier med den racemiske blandingen omeprazol, gitt ved oral administrasjon, indikerer ingen effekt med hensyn på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner

Esomeprazol har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet (mindre vanlig) og sløret syn (sjelden) har vært rapportert (se punkt 4.8). Hvis pasienten er berørt av dette, skal han/hun ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hodepine, magesmerter, diaré og kvalme er blant de bivirkningene som oftest er rapportert i kliniske utprøvinger (og også fra bruk etter markedsføring). I tillegg er sikkerhetsprofilen lik for ulike formuleringer, behandlingsindikasjoner, aldersgrupper og pasientpopulasjoner. Ingen doserelaterte bivirkninger er identifisert.

Tabell over bivirkninger

Følgende bivirkninger er rapportert eller mistenkt i kliniske studier av esomeprazol og etter markedsføringen. Ingen av bivirkningene viste seg å være doserelaterte. Bivirkningene er klassifisert etter hyppighet: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
	Svært sjeldne	Agranulocytose, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Perifert ødem
	Sjeldne	Hyponatremi
	Ikke kjent	Hypomagnesemi (se pkt 4.4). Alvorlig hypomagnesemi kan korrelere med hypokalsemi. Hypomagnesemi kan også være forbundet med hypokalemi.
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Søvnløshet
	Sjeldne	Agitasjon, forvirring, depresjon
	Svært sjeldne	Aggresjon, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet, parestesi, somnolens
	Sjeldne	Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Sjeldne	Sløret syn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Bronkospasme.
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Abdominalmerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme/oppkast, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)
	Mindre vanlige	Munntørrhet
	Sjeldne	Stomatitt, gastrointestinal candida
	Ikke kjent	Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Økte leverenzzymer
	Sjeldne	Hepatitt med eller uten gulsott
	Svært sjeldne	Leversvikt, encefalopati hos pasienter med eksisterende leversykdom
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Dermatitt, pruritus, utslett, urtikaria
	Sjeldne	Alopesi, fotosensitivitet
	Svært sjeldne	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse, legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
	Ikke kjent	Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler,	Mindre vanlige	Hofte-, hendedds- og rygggradsbrudd

bindevev og skjelett		(se pkt. 4.4)
	Sjeldne	Artralgi, myalgi
	Svært sjeldne	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Interstitiell nefritt, hos noen pasienter har nyresvikt vært rapportert samtidig
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Malaise, økt svetting

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens Legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes svært begrenset erfaring med tilsiktet overdosering. Symptomer beskrevet i forbindelse med inntak av 280 mg, var gastrointestinale symptomer og svakhetsfølelse. Enkeltdoser på 80 mg esomeprazol ga ingen spesielle effekter. Antidot er ikke kjent. Esomeprazol har høy proteinbinding, noe som vanskeliggjør dialyse. Behandling av overdose bør være symptomatisk og generelle støttende tiltak bør igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler for syrerelaterte sykdommer, protonpumpehemmere. ATC-kode: A02B C05

Esomeprazol er S-isomeren av omeprazol og hemmer sekresjon av saltsyre i magesekken gjennom en spesifikt målrettet virkningsmekanisme. Esomeprazol er en spesifikk hemmer av syrepumpen i parietalcellen. Både R- og S-isomeren av omeprazol har lignende farmakodynamisk aktivitet.

Virkningsmekanisme

Esomeprazol er en svak base som konsentreres og omdannes til aktiv form i det svært sure miljøet i de små intracellulære kanalene i parietalcellen, der den hemmer K⁺, H⁺ - ATPasen – syrepumpen og hemmer både basalsekresjon og stimulert syreproduksjon.

Farmakodynamiske effekter

Ved oral dosering med esomeprazol 20 mg og 40 mg inntreffer effekten i løpet av 1 time. Ved gjentatt dosering med 20 mg esomeprazol én gang daglig i 5 dager reduseres den maksimale pentagastrinstimulerte syresekresjon med 90 %, målt 6-7 timer etter dosering dag 5.

Etter 5 dager oral dosering med esomeprazol 20 mg og 40 mg vedlikeholdes en intragastrisk pH > 4 i gjennomsnitt ca. 13–17 timer i en 24 timers periode hos pasienter med symptomatisk gastroøsofagal reflukssykdom. Andel pasienter som vedlikeholdt pH > 4 i minst 8, 12 og 16 timer var respektive 76 %, 54 % og 24 % for esomeprazol 20 mg. Tilsvarende andel for esomeprazol 40 mg var 97 %, 92 % og 56 %.

Ved å bruke AUC som parameter for plasmakonsentrasjon er det påvist et forhold mellom hemming av syresekresjon og eksponering.

Tilheling av refluksofagitt med esomeprazol 40 mg oppnås hos ca. 78 % av pasientene innen 4 uker, og hos 93 % etter 8 uker.

Etter en ukes behandling med egnet antibiotika og esomeprazol 20 mg to ganger daglig, oppnådde man eradikasjon av *H. pylori* hos ca. 90 % av pasientene. Etter 1 ukes eradikeringsbehandling er det ikke behov for ytterligere monoterapi med antisekresjonsmidler for å oppnå tilheling av ulcus og bortfall av symptomer ved ukompliserte duodenalsår.

I en randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert klinisk studie, ble pasienter med endoskopisk bekreftet blødende magesår karakterisert som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (henholdsvis 9 %, 43 %, 38 % og 10 %) randomisert til behandling med esomeprazol infusjonsvæske (n=375) eller placebo (n=389). Etter endoskopisk hemostase, fikk pasientene enten 80 mg esomeprazol som intravenøs infusjon i 30 minutter etterfulgt av kontinuerlig infusjon med esomeprazol 8 mg/time, eller placebo i 72 timer. Etter den første 72 timers perioden fikk alle pasienter åpen syrehemmende behandling med esomeprazol 40 mg peroralt i 27 dager. Forekomst av re-blødning etter 3 dager var 5,9 % i esomeprazol-gruppen sammenlignet med 10,3 % i placebogruppen. Ved dag 30 etter behandling var forekomst av re-blødning hos gruppen som ble behandlet med esomeprazol versus placebo henholdsvis 7,7 % og 13,6 %.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin som respons på redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine tumorer.

Publiserte litteraturreporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

Økt antall ECL-celler som mulig kan assosieres med økte serum gastrinnivåer er observert hos både barn og voksne ved langtidsbehandling med esomeprazol. Funnene anses ikke å være klinisk signifikante.

Ved langtidsbehandling med antisekretoriske midler er det rapportert en noe økt forekomst av glandelcyster i magesekken. Disse endringene er en fysiologisk følge av uttalt syresekresjonshemming, er godartede og synes reversible.

Nedsatt surhet i magesekken uansett årsak, inkludert protonpumpehemmere, øker forekomst i magesekken av bakterier som normalt finnes i mage/tarmkanalen. Behandling med protonpumpehemmere kan føre til en liten økt risiko for gastrointestinale infeksjoner med f.eks. *Salmonella* og *Campylobacter* og for sykehuspasienter, muligens også *Colstridium difficile*

Klinisk effekt

I to studier med ranitidin som sammenligningspreparat viste esomeprazol bedre effekt enn ranitidin ved tilheling av ventrikkelsår hos pasienter som bruker NSAID, inkludert COX-2 selektive NSAID.

I to studier der esomeprazol ble sammenlignet med placebo, viste esomeprazol bedre effekt enn placebo ved forebyggende behandling av NSAID-relaterte ventrikkel- og duodenalsår hos pasienter (eldre enn 60 år og/eller med tidligere sår) som bruker NSAID, inkludert COX-2 selektive NSAID.

Pediatrik populasjon

I en studie hos pediatrike GERD-pasienter (alder <1 til 17 år) som fikk langtids PPI-behandling, utviklet 61 % av barna mindre alvorlig ECL-cellehyperplasi uten kjent klinisk betydning og uten utvikling av atrofisk gastritt eller karsinoide tumorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Esomeprazol er ustabilt i surt miljø og administreres derfor peroralt som enterodrasjerte granula. Omdanning til R- isomeren *in vivo* er neglisjerbar. Esomeprazol absorberes hurtig med maksimal plasmakonsentrasjon i løpet av ca. 1–2 timer etter administrasjon. Absolutt biotilgjengelighet er 64 %

etter en enkeltdose på 40 mg og øker til 89 % ved gjentatt dosering én gang pr. døgn. Tilsvarende verdier for 20 mg esomeprazol er hhv. 50 % og 68 %. Matinntak både forsinker og nedsetter absorpsjonen av esomeprazol, men dette har ingen signifikant påvirkning på effekten av esomeprazol på intragastrisk surhet.

Distribusjon

Distribusjonsvolum hos friske personer er ca. 0,22 l/kg. Proteinbindingen av esomeprazol er 97 %.

Biotransformasjon

Esomeprazol metaboliseres fullstendig via cytokrom P450 (CYP). Metaboliseres hovedsaklig via CYP2C19 til hydroksy- og desmetylmeterabolitter av esomeprazol. Den gjenværende delen er avhengig av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen av esomeprazolsulfonet, hovedmetabolitten i plasma.

Eliminasjon

Parametrene nedenfor reflekterer hovedsakelig farmakokinetikken i individer med funksjonell CYP2C19, raske omsettere.

Total plasmaclearance er ca. 17 l/time etter engangsdose og ca. 9 l/time etter gjentatt dosering. Halveringstiden i plasma i eliminasjonsfasen er ca. 1,3 timer etter gjentatt dosering én gang per døgn. Esomeprazol elimineres fullstendig fra plasma mellom hver dose. Ved dosering én gang daglig er det ingen tendens til akkumulering.

Hovedmetabolittene av esomeprazol har ingen effekt på syresekresjonen. Nesten 80 % av en oral dose utskilles som metabolitter i urinen, resten i feces. Mindre enn 1 % esomeprazol gjenfinnes i urinen.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til esomeprazol er blitt undersøkt i doser på opptil 40 mg to ganger daglig. Arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC) øker etter gjentatt administrasjon av esomeprazol. Denne økningen er doseavhengig og fører til en økning i AUC som er mer enn doseproporsjonal etter gjentatt administrasjon. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes en reduksjon i «first-pass» - metabolismen og systemisk clearance som sannsynligvis oppstår fordi esomeprazol og/eller dets sulfonmetabolitt hemmer CYP2C19.

Spesielle pasientgrupper

Langsomme omsettere (Poor metabolisers)

Ca. $2,9 \pm 1,5$ % av befolkningen mangler funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles langsomme omsettere. Hos disse individene metaboliseres esomeprazol sannsynligvis hovedsakelig via CYP3A4. Etter gjentatt dosering med esomeprazol 40 mg daglig, er gjennomsnittlig areal under kurven for plasmakonsentrasjon-tidskurven ca. 100 % høyere hos langsomme omsettere enn hos individer som har funksjonelt CYP2C19 enzym (extensive metabolisers). Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon økte med ca. 60 %. Disse funnene har ingen betydning for doseringen av esomeprazol.

Kjønn

Etter en enkeltdose på 40 mg esomeprazol er gjennomsnittlig areal under kurven for plasmakonsentrasjon mot tid ca 30 % høyere hos kvinner enn hos menn. Det er ikke sett kjønnsforskjeller etter gjentatt dosering én gang daglig. Disse funnene har ingen betydning for doseringen av esomeprazol.

Nedsatt leverfunksjon

Det er mulig at metabolismen av esomeprazol hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon hemmes. AUC dobles hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, på grunn av redusert metabolisering. Derfor bør en maksimumsdose på 20 mg ikke overskrides hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Det er ikke noe som tyder på akkumulering av esomeprazol eller noen av hovedmetabolittene ved dosering én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier på pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nyrene utskiller metabolittene av esomeprazol, men ikke esomeprazol. Det forventes derfor ikke at metabolismen av esomeprazol er annerledes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Metabolismen til esomeprazol er ikke signifikant endret hos eldre personer (71–80 år).

Pediatrik populasjon

Ungdom 12–18 år

Etter gjentatt dosering med 20 mg og 40 mg esomeprazol var total eksponering (AUC) og tid til oppnådd maksimum plasmakonsentrasjon (t_{max}) hos 12–18-åringer tilsvarende som for voksne ved begge esomeprazoldoser.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Ikke-kliniske data viser ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, gjentatt dosetoksisitet, gentoksisitet, karcinogent potensial, reproduksjons- og utviklingstoksisitet. Bivirkninger som er observert i kliniske studier, men ikke sett hos dyr ved eksponeringsnivåer lik kliniske eksponeringsnivåer og med mulig relevans til klinisk bruk, var som følger: Karsinogenitetsstudier av racematet til rotte har vist forekomst av ECL-celle hyperplasi og ECL-celle-karsinoider. Disse gastriske effektene hos rotter er resultatet av høye, vedvarende gastrinnivåer som oppstår sekundært til markant syresekresjonshemming og er observert etter langtidsbehandling hos rotter med midler som hemmer gastrinsekresjon.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Pellets:

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)

Talkum

Trietylцитrat

Hypromellose 3cPs

Sukkerarter

Magnesiumstearat

Hydroksypropylcellulose

Glyserolmonostearat 40-55

Polysorbat 80

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K29/32

Makrogol 6000

Krysspovidon Type A

Natriumstearyl fumarat

Drasjering:

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol/PEG 400

Rødt jernoksid (E172)

Gult jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Kun flaske: Etter anbrudd: 6 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

HDPE-flaske med PP-lokk (skrulokk) inkludert tørremiddel.

Pakningsstørrelser: 30, 100, 250 eller 500 tabletter.

Aluminium-PVC/PVDC eller OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blisterpakning

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 140 tabletter

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Administrering via magesonde

1. Legg tabletten i en passende sprøyte og fyll sprøyten med ca. 25 ml vann og ca. 5 ml luft. For noen typer sonder er det nødvendig å bruke 50 ml vann for å hindre at pelletsene tetter igjen sonden.
2. Rist umiddelbart sprøyten til tabletten er oppløst.
3. Hold sprøyten med spissen opp og sjekk at spissen ikke er tettet igjen.
4. Fest sprøyten til sonden mens spissen på sprøyten står opp.
5. Rist sprøyten og rett den med spissen ned. Injiser umiddelbart 5–10 ml i sonden. Snu sprøyten etter injeksjon og rist (sprøyten må holdes med spissen opp under risting for å unngå at spissen tettes).
6. Snu sprøyten med spissen ned og injiser umiddelbart ytterligere 5–10 ml i sonden. Gjenta denne prosedyren til sprøyten er tom.
7. Fyll sprøyten med 25 ml vann og 5 ml luft og gjenta trinn 5 dersom det er nødvendig å skylle ned sedimenterte rester i sprøyten. For enkelte typer sonder kan det være nødvendig å benytte 50 ml vann.

Instruksjoner vedrørende bruk, håndtering og destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1220 Hafnarfjörður
Island

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20 mg: 11-8684

40 mg: 11-8685

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 06.05.2013

Dato for siste markedsføringstillatelse: 10.01.2018

10. OPPDATERINGSDATO

24.07.2023