

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esomeprazol Krka 20 mg hard enterokapsel
Esomeprazol Krka 40 mg hard enterokapsel

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Esomeprazol Krka 20 mg hard enterokapsel

Hver hard enterokapsel inneholder 20 mg esomeprazol (som magnesiumdihydrat).

Esomeprazol Krka 40 mg hard enterokapsel

Hver hard enterokapsel inneholder 40 mg esomeprazol (som magnesiumdihydrat).

Hjelpestoff med kjent effekt:

	20 mg enterokapsler	40 mg enterokapsler
sukrose	28,464–32,556 mg	56,928–65,111 mg

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Hard enterokapsel

20 mg:

Kapselens bunn og topp er svakt rosafarget. Kapselinnholdet er hvite til nesten hvite pellets.

40 mg:

Kapselens bunn og topp er off-rosa. Kapselinnholdet er hvite til nesten hvite pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Esomeprazol Krka kapsler er indisert hos voksne for:

Gastroøsofageal reflukssykdom (GERD):

- Behandling av erosiv refluksøsofagitt
- Langtidsbehandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt eller for å forebygge tilbakefall
- Symptomatisk behandling av gastroøsofageal reflukssykdom (GERD)

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

- tilheling av *Helicobacter pylori*-assosiert duodenalsår
- forebygging av tilbakevendende peptiske sår hos pasienter med *Helicobacter pylori*-assosiert ulcus

Pasienter som trenger kontinuerlig NSAID behandling

- Tilheling av NSAID-relaterte ventrikkelsår
- Forebyggende behandling mot NSAID-relatert 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 Krka kapsler er indisert hos ungdom over 12 år for:

Gastroøsofageal refluks sykdom (GERD)

- Behandling av erosiv refluksøsofagitt
- Langtidsbehandling av pasienter med tilhelet refluksøsofagitt eller for å forebygge tilbakefall
- Symptomatisk behandling av gastroøsofageal refluks sykdom (GERD)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Gastroøsofageal refluks sykdom (GERD)

- *Behandling av erosiv refluksøsofagitt*
40 mg 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 refluksøsofagitt eller for å forebygge tilbakefall*
20 mg én gang daglig.
- *Symptomatisk behandling av gastroøsofageal refluks sykdom (GERD)*
20 mg én gang daglig til pasienter uten øsofagitt. Dersom symptomkontroll ikke oppnås etter 4 uker, bør pasienten undersøkes ytterligere. Så snart symptomene er borte, kan symptomkontroll vedlikeholdes ved bruk av 20 mg én gang daglig. 20 mg én gang daglig kan gis ved behov. Behovsbehandling for å oppnå symptomkontroll anbefales ikke for pasienter på NSAID-behandling med risiko for å utvikle ventrikel- eller duodenalsår.

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

- *tilheling av *Helicobacter pylori*-assosiert ulcus*
- *forebygging av tilbakevendende peptisk sår hos pasienter med *Helicobacter pylori*-assosiert ulcus*
20 mg Esomeprazol Krka sammen 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*
Normaldosen er 20 mg én gang daglig. Behandlingsvarighet er 4-8 uker.
- *Forebyggende behandling mot NSAID-relaterte ventrikel- og duodenalsår hos risikopasienter:*
20 mg én gang daglig.

Forlenget behandling etter i.v. behandling for å forebygge ny blødning fra peptiske sår.

40 mg én gang daglig i 4 uker etter initial intravenøs forebygging av ny blødning fra peptiske sår.

Behandling av Zollinger Ellisons syndrom

Anbefalt initialdose er Esomeprazol Krka 40 mg 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. Doser over 80 mg daglig bør fordeles på 2 daglige doser.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må utvises ved bruk hos pasienter med alvorlig nyresvikt på grunn av begrenset erfaring hos slike pasienter (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør en maksimumdose på 20 mg Esomeprazol Krka ikke overskrides (se pkt. 5.2).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Ungdom over 12 år:

Gastroøsofageal reflukssykdom (GERD)

- behandling av erosiv refluksofagitt
40 mg én gang daglig i 4 uker.
Behandling i ytterligere 4 uker anbefales for pasienter hvor øsofagitten ikke er kurert, eller som har vedvarende symptomer.
- langtidsbehandling av pasienter med kurert øsofagitt for å forhindre tilbakefall
20 mg én gang daglig.
- Symptomatisk behandling av gastroøsofageal 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 egnet kombinasjonsbehandling bør det tas hensyn til offisielle nasjonale, regionale og lokale retningslinjer for bakteriell resistens, varighet av behandling (oftest 7 dager, men noen ganger opptil 14 dager) og passende bruk av antibakterielle midler. Behandlingen bør overvåkes av en spesialist.

Anbefalt dosering:

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

Barn under 12 år

Da det ikke finnes tilgjengelige data, bør Esomeprazol Krka ikke brukes til barn under 12 år.

Administrasjonsmåte

Kapslene bør svelges hele med litt vann. Kapslene skal ikke tygges eller knuses.

Til pasienter med svelgeproblemer, kan kapslene åpnes og pelletene blandes med et halvt glass vann uten kullsyre. Det bør ikke benyttes noen annen væske da enterodrasjeringen kan løses opp. Drikk vannet med pelletene umiddelbart eller i løpet av 30 minutter. Skyll glasset med et halvt glass vann og drikk dette. Pelletene må ikke tygges eller knuses.

Til pasienter som ikke kan svelge, kan kapslene åpnes og pelletene blandes med vann uten kullsyre og gis via en magesonde (≥ 16 Fr) (se pkt. 6.6).

Ikke spis kapselen med tørkemiddel som ligger i beholderen.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved symptomer som signifikant uventet vekttnap, stadige brekninger, svelgeproblemer, hematemesis eller melena, og når ventrikkelsår mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes ettersom Esomeprazol Krka kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

Langtidsbehandling

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 instrueres til å 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 claritromycin 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 mage-/tarminfeksjoner med f.eks. *Salmonella* og *Campylobacter* (se pkt. 5.1).

Absorpsjon av vitamin B12

Som alle syrehemmende legemidler kan esomeprazol redusere absorpsjonen av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grunn av hypo- eller aklorhydri. Dette bør tas i betraktning hos pasienter på langtidsbehandling som har redusert lager i kroppen eller som har risikofaktorer for redusert vitamin B12 absorpsjon.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi er rapportert hos pasienter behandlet med protonpumpehemmere som esomeprazol i minst tre måneder, og i de fleste tilfeller i et år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi som tretthet, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikkelarytmi kan forekomme, men de kan starte snikende og bli oversett. Hos de fleste berørte pasienter bedret hypomagnesemien seg etter magnesiumerstatning og seponering av protonpumpehemmeren.

Hos pasienter som forventes å være under langvarig behandling eller som tar protonpumpehemmere sammen med digoksin eller legemidler som kan forårsake hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivåene før oppstart av behandling med protonpumpehemmere og regelmessig under behandlingen.

Risiko for frakturer

Protonpumpehemmere kan gi en beskjeden økning i risiko for frakturer i hofte, håndledd og ryggrad, særlig hvis de brukes i høye doser og over lengre tid (> 1 år). Dette gjelder hovedsakelig hos eldre eller ved tilstedeværelse av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den samlede risikoen for frakturer med 10-40 %. Noe av denne økningen kan skyldes andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose bør pleies i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer, og de 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 soleksponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Esomeprazol Krka bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Kombinasjon med andre legemidler

Samtidig administrering av esomeprazol med atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.5). Dersom det vurderes at kombinasjon av atazanavir og protonpumpehemmer ikke kan unngås, anbefales nøye klinisk monitorering i kombinasjon med en økning av atazanavirdosen til 400 mg/100 mg ritonavir. Dosen med esomeprazol 20 mg skal ikke overskrides.

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

Ved forskrivning av esomeprazol til behandling ved behov, bør implikasjoner for interaksjoner med andre legemidler, forårsaket av fluktasjoner i plasmakonsentrasjoner av esomeprazol vurderes (se pkt. 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, har blitt 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 Krka 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.

Sukrose

Esomeprazol Krka inneholder sukrose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose/galaktose malabsorpsjon eller sukrase/isomaltase-insuffisiens bør ikke ta dette legemidlet.

Natrium

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

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 noen proteasehemmere.

Den kliniske betydningen og mekanismene bak disse rapporterte interaksjonene er ikke alltid kjent. Økt gastrisk pH under omeprazolbehandling kan forandre absorpsjonen av proteasehemmere. Andre mulige interaksjonsmekanismer er via hemming av CYP 2C19. Redusert serumnivå har blitt rapportert når atazanavir og nelfinavir gis sammen med omeprazol, og samtidig administrering anbefales ikke. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg i 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 én gang daglig) og atazanavir 400 mg/ ritonavir 100 mg i friske frivillige resulterte i en reduksjon i atazanavir-eksponering på ca 30 %, sammenlignet med eksponeringen observert med atazanavir 300 mg/ ritonavir 100 mg én gang daglig uten omeprazol 20 mg én gang daglig. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg én gang daglig) reduserte gjennomsnittlig AUC, C_{max} og C_{min} av nelfinavir med 36-39 %, og gjennomsnittlig AUC, C_{max} og C_{min} for den farmakologisk aktive metabolitten M8 ble redusert med 75-92 %. På grunn av de liknende farmakodynamiske effektene og farmakokinetiske egenskapene til omeprazol og esomeprazol anbefales ikke samtidig administrering av esomeprazol og atazanavir (se pkt.4.4). Samtidig administrering av esomeprazol og nelfinavir er kontraindisert (se pkt 4.3).

For sakinavir (med ritonavir administrert samtidig), er økt serumnivå (80-100 %) rapportert ved samtidig behandling med omeprazol (40 mg én gang daglig). Behandling med omeprazol 20 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponering av darunavir (med ritonavir administrert samtidig) og amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponeringen av amprenavir (med og uten samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponeringen av lopinavir (med ritonavir administrert samtidig).

Metotreksat

Det er rapportert økning i metotreksatnivåene hos noen pasienter når metotreksat gis sammen med PPIer. Ved administrasjon av høye doser metotreksat kan det være nødvendig å vurdere en midlertidig seponering av esomeprazol.

Takrolimus

Samtidig administrering av esomeprazol er rapportert å øke serumnivå av takrolimus.

Økt monitorering av takrolimuskonsentrasjoner i tillegg til nyrefunksjon (kreatininclearance) bør utføres, og dosen av takrolimus justeres hvis nødvendig.

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, itraconazol og erlotinib reduseres og absorpsjonen av digoksin kan øke under behandling med esomeprazol. Samtidig behandling med omeprazol (døgndose på 20 mg) og digoxin hos friske personer økte biotilgjengeligheten til digoxin med 10 % (opptil 30 % hos to av ti pasienter). Digoksintoksisitet 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 virkestoffer som metaboliseres via CYP2C19, som f.eks. diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin etc. kan dermed plasmakonsentrasjonen av disse virkestoffene 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 CYP2C19-substratet 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.

Vorikonazol

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

Cilostazol

Både omeprazol og esomeprazol er hemmere av CYP2C19. Omeprazol administrert i en dose på 40 mg til friske individer i en crossover studie, økte C_{max} og AUC for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 %, og for en av dets aktive metabolitter med henholdsvis 29 % og 69 %.

Cisaprid

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol med cisaprid til friske frivillige resulterte i en 32 % økning av arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC), og en 31 % forlengelse av eliminasjonshalveringstiden ($t_{1/2}$), men ingen signifikant økning i maksimalt plasmanivå av cisaprid. Det ubetydelig forlengede QTc-intervallet som ble observert etter administrering av cisaprid alene, ble ikke ytterligere forlenget når cisaprid ble gitt i kombinasjon med esomeprazol (se også pkt 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

Det er vist en farmakokinetisk (PK)/farmakodynamisk (PD) interaksjon mellom klopidogrel (300 mg startdose/75 mg daglig vedlikeholdsdose) og esomeprazol (40 mg peroralt daglig) i studier på friske frivillige. Denne interaksjonen har resultert i en nedsatt eksponering av den aktive metabolitten til

klopidogrel med gjennomsnittlig 40 %, samt at den maksimale hemming av plateaggregering (ADP-indusert) viste en gjennomsnittlig nedgang på 14 %.

I en studie på friske frivillige, hvor klopidogrel ble gitt sammen med en fast dosering av kombinasjonen esomeprazol 20 mg og ASA 81 mg, sammenlignet med klopidogrel alene, var det en nesten 40 % nedgang i eksponeringen av den aktive metabolitten til klopidogrel. Den maksimale hemming av plateaggregering (ADP-indusert) hos disse personer var imidlertid lik i begge produktgruppene klopidogrel og klopidogrel sammen med kombinasjonen (esomeprazol og ASA). Inkonsistente data vedrørende en klinisk konsekvens av PK/PD interaksjonen av esomeprazol i forhold til større kardiovaskulære hendelser er blitt rapportert fra både observasjonsstudier og kliniske studier. Som en forsiktighetsregel anbefales ikke samtidig bruk med klopidogrel.

Andre undersøkte legemidler uten klinisk relevante interaksjoner

Amoksisillin og kinidin

Det er ikke vist at esomeprazol har noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til amoksisillin eller kinidin.

Naproksen eller rofekoksib

I korttidsstudier der man sammenlignet samtidig behandling av esomeprazol og enten naproksen eller rofekoksib, så man ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner.

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 eksponeringen (AUC) av esomeprazol. Samtidig behandling med esomeprazol og en kombinert hemmer av CYP2C19 og CYP3A4 kan føre til mer enn en fordobling av eksponering av esomeprazol. CYP2C19- og CYP3A4-hemmeren vorikonazol økte AUC_τ 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 kjent for å indusere CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (slik som rifampicin og johannesurt/*Hypericum perforatum*) kan føre til reduserte serumnivåer av esomeprazol ved å øke metabolismen til esomeprazol.

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kliniske data for bruk av Esomeprazol Krka 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. Dyrestudier 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 fra gravide kvinner (utfallet av mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ikke misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av esomeprazol.

Studier på dyr indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ukjent om esomeprazol går over i human morsmelk. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekten av esomeprazol hos nyfødte/spedbarn. Esomeprazol Krka bør ikke brukes ved amming.

Fertilitet

Dyrestudier med den racemiske blandingen omeprazol, gitt oralt, indikerer ingen effekter med hensyn til fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Esomeprazol har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet (mindre vanlig) og tåkesyn (sjeldne) er rapportert (se pkt. 4.8). Ved slik påvirkning skal pasienter ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hodepine, abdominalsmerter, diaré og kvalme er de vanligste bivirkningene som er rapportert i kliniske studier (og også etter markedsføring). I tillegg er sikkerhetsprofilen tilsvarende for ulike formuleringer, indikasjoner, aldersgrupper og pasientpopulasjoner. Doserelaterte bivirkninger er ikke identifisert.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er identifisert eller mistenkt i kontrollerte kliniske studier og etter lansering av esomeprazol. Ingen av bivirkningene er vist å være doserelaterte.

Bivirkningene er klassifisert i henhold til frekvens

- 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 ($\leq 1/10\ 000$)
- Ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data)

Organklasser	Frekvens	Bivirkninger
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	Tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme/oppkast, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)
	Mindre vanlige	Munntørhet
	Sjeldne	Stomatitt, gastrointestinal candida
	Ikke kjent	Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Økning i leverenzzymer
	Sjeldne	Hepatitt med eller uten gulsott
	Svært sjeldne	Leversvikt, encefalopati hos pasienter med preeksisterende leversykdom
Hud- og underhudssykdommer	Mindre vanlige	Dermatitt, kløe, utslett, urticaria
	Sjeldne	Alopesi, fotosensitivitet
	Svært sjeldne	Erytema multiforme, Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)

	Ikke kjent	Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Fraktur i hofte, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4)
	Sjeldne	Artralgi, myalgi
	Svært sjeldne	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Interstitiell nefritt; hos noen pasienter har nyresvikt blitt 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 foreløpig svært begrenset erfaring med tilsiktet overdosering. Symptomer beskrevet i forbindelse med inntak av 280 mg var gastrointestinale symptomer og svakhetsfølelse. Enkelt doser på 80 mg esomeprazol ga ingen spesielle effekter.

Ingen spesifikk antidot er kjent. Esomeprazol har høy plasmaproteinbindingsgrad, 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: Legemidler mot syrerelaterte lidelser, protonpumpehemmere, ATC- kode: A02BC05

Esomeprazol er S-isomeren av omeprazol og hemmer sekresjon av saltsyre i magesekken gjennom en spesifikk 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 enzymet K^+H^+ -ATPase – syrepumpen og hemmer både basalsekresjon og stimulert syreproduksjon.

Farmakodynamiske effekter

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

Ved å bruke AUC som surrogatparameter for plasmakonsentrasjon, er det vist en sammenheng mellom hemming av syresekresjon og eksponering.

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

Etter 1 ukes behandling med 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 antisekretoriske virkestoffer for å oppnå tilheling av ulcus og bortfall av symptomer ved ukompliserte duodenalsår. I en randomisert, dobbelt-blind, placebo-kontrollert klinisk studie, ble pasienter med endoskopisk bekreftet blødende magesår karakterisert som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (henholdsvis 9 %, 43 %, 38 % og 10 %) og randomisert til behandling med esomeprazol infusjonsvæske (n =375) eller placebo (n=389). Etter endoskopisk hemostase, fikk pasientene enten 80 mg esomeprazol som intravenøs infusjon over 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 ny blødning etter 3 dager var 5,9 % i esomeprazolgruppen sammenlignet med 10,3 % i placebogruppen. Ved dag 30 etter behandling var forekomst av ny 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 svulster.

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 (enterokromaffinlignende celler) som mulig kan assosieres med økte nivåer av serumgastrin er observert hos både barn og voksne ved langtidsbehandling med esomeprazol. Funnene er vurdert til ikke å ha noen klinisk betydning.

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

Nedsatt surhet i magesekken av en eller annen årsak, inkludert protonpumpehemmere, øker forekomsten av bakterier som normalt finnes i mage-/tarmkanalen. Behandling med protonpumpehemmere kan føre til en liten økt risiko for mage-/tarminfeksjoner med f.eks. *Salmonella* og *Campylobacter*, og hos pasienter innlagt på sykehus, muligens også *Clostridium difficile*.

Klinisk effekt

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

I to studier der esomeprazol ble sammenlignet med placebo, viste esomeprazol bedre effekt enn placebo ved forebyggende behandling av NSAID-relaterte ventrikel- 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 (< 1 til 17 år) som fikk langtidsbehandling med protonpumpehemmere, utviklet 61 % av barna mindre grad av ECL-celle-hyperplasi med ikke kjent klinisk signifikans og uten utvikling av atrofisk gastritt eller karsinoid svulst.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Esomeprazol er ustabil i surt miljø og administreres derfor peroralt som magesaftresistente 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 henholdsvis 50 % og 68 %.

Matinntak både forsinker og nedsetter absorpsjonen av esomeprazol, men dette influerer ikke på effekten av esomeprazol på intragastrisk surhet.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ved "steady state" hos friske personer er ca. 0,22 l/kg kroppsvekt. Plasmaproteinbindingen av esomeprazol er 97 %.

Biotransformasjon

Esomeprazol metaboliseres fullstendig via cytokrom P450-systemet (CYP). Hoveddelen av esomeprazols metabolisme er avhengig av det polymorfe CYP2C19, som er ansvarlig for dannelsen av hydrokso- og desmetylmetylmetabolitter av esomeprazol. Den gjenværende delen er avhengig av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen av esomeprazolsulfon, hovedmetabolitten i plasma.

Eliminasjon

Parametrene nedenfor reflekterer hovedsakelig farmakokinetikken hos individer med funksjonell CYP2C19, såkalte "extensive metabolisers".

Total plasma clearance er ca. 17 L/time etter en 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. Ca. 80 % av oral dose utskilles som metabolitter i urinen, resten i fæces. Mindre enn 1 % av modersubstansen gjenfinnes i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikk for esomeprazol er undersøkt ved doser opptil 40 mg 2 ganger daglig. AUC øker ved gjentatt dosering av esomeprazol. Økningen i AUC er doseavhengig og ikke-lineær etter gjentatt administrasjon. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes en reduksjon i first pass-metabolisme og systemisk clearance, som sannsynligvis oppstår fordi esomeprazol og/eller dets sulfonmetabolitt hemmer CYP2C19.

Spesielle pasientgrupper

Langsomme metaboliserere

Ca. 2,9 ± 1,5 % av befolkningen mangler funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles langsomme metaboliserere ("poor metabolisers"). Hos disse individene metaboliseres esomeprazol sannsynligvis

hovedsakelig via CYP3A4. Etter gjentatt dosering med esomeprazol 40mg daglig, er gjennomsnittlig AUC ca. 100 % høyere hos langsomme metaboliserere enn hos individer som har funksjonelt CYP2C19 enzym (extensive metabolisers). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon økte med ca. 60 %. Disse funnene har ingen betydning for doseringen av esomeprazol.

Kjønn

Etter en enkeltdose på 40 mg esomeprazol er gjennomsnittsarealet under plasmakonsentrasjonskurven ca 30 % høyere hos kvinner enn hos menn. Det er ikke sett kjønnsforskjeller etter gjentatt dosering en gang daglig. Disse funnene har ingen betydning for doseringen av esomeprazol.

Nedsatt leverfunksjon

Det er mulig at metabolismen av esomeprazol hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon hemmes. Arealet under plasmakonsentrasjonskurven dobles hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, på grunn av redusert metabolisme. 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 fra esomeprazol, men ikke modersubstansen. 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 individer (71-80 år).

Pediatrisk 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

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

I karsinogenitetsstudier hos rotte med racematet er det observert forekomst av gastriske ECL-celle-hyperplasi og ECL-celle-karsinoider. Disse gastriske effektene hos rotte er et resultat av vedvarende uttalt hypergastrinemi sekundært til syresekresjonshemming hos rotte og er observert etter langtidsbruk av magesyresekresjonshemmere hos rotte.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselkjerne (pellets)

Sukrose

Maisstivelse

Povidon K30

Natriumlaurylsulfat
Poly(vinylalkohol)
Titandioksid (E171)
Makrogol 3000
Makrogol 6000
Talkum
Magnesiumkarbonat, tungt
Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1)
Polysorbat 80

Kapselskall

Gelatin
Titandioksid (E171)
Rødt jernoksid (E172)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

Blisterpakning/HDPE-beholder:

2 år

HDPE-beholder etter anbrudd:

Bør brukes innen 6 måneder.

Oppbevares ved høyst 25 °C. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Blisterpakning bestående av OPA/Alu/PE + DES-film/Alu + PE-folie

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Blisterpakning bestående av OPA/Alu/PVC/Alu-folie

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

HDPE-tablettbeholder

Hold beholderen tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

For legemidlets oppbevaringsbetingelser etter anbrudd, se avsnitt 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Blisterpakning (OPA/Alu/PE + DES-film/Alu + PE-folie): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 harde enterokapsler, i en eske.

Blisterpakning (OPA/Alu/PVC/Alu-folie): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 og 100 harde enterokapsler, i en eske.

HDPE-beholder med PP-lukkeutstyr med tørkemiddel: 98 harde enterokapsler, og en tørkemiddelkapsel, i en boks. Ikke spis kapselen med tørkemiddel som ligger i beholderen.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle krav til destruering.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Administrasjon via magesonde (≥ 16 Fr)

1. Åpne kapselen og tøm pelletene inn i en egnet sprøyte. Fyll sprøyten med ca. 25 ml vann og ca. 5 ml luft.
Til noen sonder er det nødvendig å dispergere i 50 ml vann for å unngå at pelletene tetter sonden.
2. Rist sprøyten umiddelbart for å fordele pelletene jevnt i suspensjonen.
3. Hold sprøyten med tuppen opp og sjekk at tuppen ikke er tettet igjen.
4. Fest sprøyten til sonden mens sprøyten holdes i samme posisjon som over.
5. Rist sprøyten og plasser den med tuppen pekende nedover. Injiser umiddelbart 5-10 ml inn i sonden. Snu sprøyten etter injeksjon og rist (sprøyten må holdes med tuppen opp for å unngå at tuppen tettes).
6. Snu sprøyten med tuppen ned og injiser umiddelbart 5-10 ml inn i sonden. Gjenta prosedyren til sprøyten er tom.
7. Fyll sprøyten med 25 ml vann og 5 ml luft og gjenta punkt 5 dersom det er nødvendig å vaske ned rester som ligger igjen i sprøyten. For noen sonder kreves 50 ml vann.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

KRKA Sverige AB
Göta Ark 175
11872 Stockholm
Sverige

8. MARKEDSFØRINGSTILLATESNUMMER (NUMRE)

20 mg: 09-6567
40 mg: 09-6568

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 09.06.2010
Dato for siste fornyelse: 15.01.2015

10. OPPDATERINGSDATO

16.12.2023