

Esomeprazol STADA

M R F

STADA Nordic

Enterokapsel, hård 40 mg

(Kapsel med en ogenomskinlig gul överdel och en ogenomskinlig gul nederdel märkt med "40 mg" i svart på båda halvorna.

Kapseln innehåller benvita till gråaktiga runda mikrogranulat)

Medel vid syrarelaterade symtom, protonpumpshämmare

Aktiv substans:

Esomeprazol

ATC-kod:

A02BC05

Läkemedel från STADA Nordic omfattas av
Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 2018-02-15.

Indikationer

Esomeprazol Stada enterokapslar är indicerade för vuxna 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 för eradikering av *Helicobacter pylori* och:

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

Vid kontinuerlig NSAID-behandling

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

Fortsatt behandling efter inledande iv behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Esomeprazol Stada enterokapslar är indicerade för ungdomar 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 antibiotika vid behandling av duodenalsår orsakade av *Helicobacter pylori*.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne.

Esomeprazol ska inte användas samtidigt med nelfinavir (se 'Interaktioner').

Dosering

Dosering

Vuxna

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- ***Behandling av erosiv refluxesofagit:*** 40 mg 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* 1 gång dagligen.

- **Symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD):** 20 mg* 1 gång dagligen till patienter, som ej har esofagit. Om symtomen kvarstår efter 4 veckors behandling, rekommenderas vidare utredning. När symtomen försvunnit kan eventuella återkommande symtom kontrolleras med 20 mg 1 gång dagligen. Vid-behovsdoseringen 20 mg 1 gång dagligen kan ordineras. Patienter som behandlas med NSAID och har risk att utveckla ventrikel- och duodenalsår rekommenderas inte att själva kontrollera eventuella återkommande symtom med vid-behovsdosering.

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

- läkning av duodenalsår hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori* och
- förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori*

Esomeprazol Stada 20 mg* ges tillsammans med amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg 2 gånger dagligen under 7 dagar.

Vid kontinuerlig NSAID-behandling

- **Läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår:** Normaldosen är 20 mg* 1 gång dagligen under 4-8 veckor.
- **Förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter:** 20 mg* 1 gång dagligen.

* Kapslar med styrkan 20 mg finns inte i Sverige.

Fortsatt behandling efter inledande iv behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår

40 mg 1 gång dagligen under 4 veckor efter inledande iv behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Den rekommenderade startdosen är Esomeprazol Stada 40 mg två 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 på över 80 mg dagligen bör delas och ges två gånger dagligen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

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 av 20 mg inte överskridas (se avsnitt 'Farmakokinetik').

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Ungdomar från 12 års ålder

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- ***behandling av erosiv refluxesofagit:*** 40 mg 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* 1 gång dagligen.
- ***symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD):*** 20 mg 1 gång dagligen till patienter, som ej har esofagit. Om symtomen kvarstår efter 4 veckors behandling, rekommenderas vidare utredning. När symtomen försvunnit kan eventuella återkommande symtom kontrolleras med 20 mg 1 gång dagligen.

Behandling av duodenalsår orsakade av Helicobacter pylori

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

Doseringsrekommendationen är:

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

* Kapslar med styrkan 20 mg finns inte i Sverige.

Barn under 12 år

Esomeprazol Stada ska inte ges till barn yngre än 12 år. Det kan finnas mer lämpliga beredningsformer av esomeprazol.

Administreringssätt

Kapslarna skall sväljas hela med vätska. Kapslarna får inte tuggas eller krossas.

För patienter med sväljsvårigheter kan kapslarna öppnas och innehållet suspenderas i ca ½ glas vatten (ej kolsyrat). Ingen annan vätska får användas, eftersom den magsaftresistenta drageringen kan lösas upp. Rör om och drick upp vätskan med

granulaten direkt eller inom 30 minuter. Skölj glaset efter med ca ½ glas vatten för att få med alla granulaten. Granulaten får inte tuggas eller krossas.

Till patienter som inte alla kan svälja, kan kapslarnas innehåll suspenderas i vatten (ej kolsyrat) och ges via ventrikelsond. Det är viktigt att man har testat sprutans och sondens lämplighet. För iordningställande och administreringsanvisningar se avsnitt 'Hållbarhet, förvaring och hantering'.

Varningar och försiktighet

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

Långtidsbehandling

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

Vid-behovsbehandling

Patienter, som ordinerats vid-behovsdosering, skall uppmanas ta kontakt med sin läkare om symtomens karaktär förändras.

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Vid behandling med esomeprazol för eradikering av *Helicobacter pylori* skall interaktioner med alla läkemedel, som ingår i

trippelbehandlingen, beaktas. Klaritromycin är en potent hämmare av CYP3A4 och därför bör kontraindikationer och interaktioner för klaritromycin beaktas när trippelterapi används till patienter, som samtidigt tar andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4, såsom cisaprid.

Gastrointestinala infektioner

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

Absorption av vitamin B12

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

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom esomeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

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

Risk för frakturer

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

Kombination med andra läkemedel

Samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 'Interaktioner'). Om kombinationen av atazanavir med en protonpumpshämmare bedöms oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg bör 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 'Interaktioner'). Den kliniska relevansen av denna interaktion är oviss. För säkerhets skull ska samtidig användning av esomeprazol och klopido­grel undvikas.

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

Interferens med laboratorietester

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

Sackaros

Detta läkemedel innehåller sackaros. Patienter med sällsynta, ärftliga problem som fruktosintolerans, malabsorption av glukos-galaktos eller brist på enzymet sackaras-isomaltas, bör inte ta detta läkemedel.

Parahydroxybensoater

Detta läkemedel innehåller parahydroxybensoater som kan orsaka allergiska reaktioner (möjligen fördröjda).

Interaktioner

Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik

Proteashämmare

Omeprazol har rapporterats interagera med några proteashämmare. Den kliniska betydelsen och mekanismerna bakom dessa rapporterade interaktioner är inte alltid kända. Ökat pH i magen under omeprazolbehandling kan förändra absorptionen av proteashämmarna. Andra möjliga interaktionsmekanismer är via hämning av CYP 2C19.

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

atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg 1 gång dagligen) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i cirka 30 % minskad exponering av atazanavir jämfört med exponeringen som observerats med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gång dagligen utan omeprazol 20 mg 1 gång dagligen. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) reducerade mean nelvinavir AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ med 36-39% och mean AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 minskade med 75-92%. På grund av liknande farmakodynamiska effekter och farmakokinetiska egenskaper av omeprazol och esomeprazol rekommenderas inte samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir (se 'Varningar och försiktighet') och samtidig administrering av esomeprazol och nelfinavir är kontraindicerat (se 'Kontraindikationer').

För saquinavir (med samtidig ritonavir) har ökade serumnivåer (80-100%) rapporterats vid samtidig omeprazolbehandling (40 mg 1 gång dagligen).

Behandling med omeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av darunavir (med samtidig ritonavir) och amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av amprenavir (med och utan samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av lopinavir (med samtidig ritonavir).

Metotrexat

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

Takrolimus

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

Läkemedel med pH-beroende absorption

Minskad intragastrisk surhetsgrad under behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare kan minska eller öka absorptionen av läkemedel med absorption beroende på pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorption av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av friska försökspersoner med esomeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av tio försökspersoner). Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet ska dock iakttas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

Läkemedel som metaboliseras via CYP2C19

Esomeprazol hämmar CYP2C19, som är det viktigaste enzymet i metabolismen av esomeprazol. När esomeprazol kombineras med andra läkemedel, som också metaboliseras via CYP2C19, t ex

diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin, kan plasmakoncentrationen av dessa läkemedel öka och en dossänkning kan behövas. Detta skall särskilt beaktas, när esomeprazol förskrivs som vid-behovsbehandling.

Diazepam

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

Fenytoin

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

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) ökade C_{max} och AUC_t för vorikonazol (ett CYP219-substrat) med 15 % respektive 41 %.

Cilostazol

Omeprazol så väl som esomeprazol fungerar som hämmare av CYP2C19. Givet i doserna 40 mg till friska försökspersoner i en cross-over studie ökade omeprazol C_{max} och AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 %, och en av dess aktiva metaboliter med respektive 29 % och 69 %.

Cisaprid

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och cisaprid till friska försökspersoner resulterade i en 32 % ökning av totalexponering (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden

($t_{1/2}$) men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QT-intervallet, som observerats när cisaprid gavs i monoterapi, förlängdes inte ytterligare, när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol (se även 'Varningar och försiktighet').

Warfarin

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

Klopidogrel

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

trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner var dock densamma i båda grupperna.

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

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin och kinidin

Inga kliniskt relevanta interaktioner med amoxicillin eller kinidin har identifierats.

Naproxen eller rofecoxib

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

Andra läkemedels effekter på esomeprazols farmakokinetik

Läkemedel som hämmar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseras via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av esomeprazol och en CYP3A4 hämmare, klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen) resulterade i att exponeringen (AUC) av esomeprazol dubblerades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av esomeprazolexponeringen. CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren

vorikonazol ökade AUC_T för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering av esomeprazol bör dock övervägas för patienter med väsentligt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling.

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Läkemedel som inducerar CYP2C19 eller CYP3A4 eller både och (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till minskade esomeprazol serumnivåer genom att öka esomeprazol metabolism.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Graviditet

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

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

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se 'Prekliniska uppgifter').

Amning

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

Fertilitet

Djurstudier med den racemiska blandningen av omeprazol som gavs som oral administrering visade inga effekter med avseende på fertilitet.

Trafik

Esomeprazol har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel (mindre vanlig) och synstörningar (sällsynta) har förekommit (se 'Biverkningar'). Om patienterna påverkas ska de inte köra bil eller använda maskiner.

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Huvudvärk, buksmärtor, diarré och illamående är bland de biverkningar som oftast har rapporterats i kliniska prövningar (och även vid användning efter godkännande för försäljning). Dessutom är säkerhetsprofilen likartad för olika formuleringar, behandlingsindikationer, åldersgrupper och patientpopulationer. Inga dosrelaterade biverkningar har identifierats.

Tabell över biverkningar

Följande misstänkta eller identifierade biverkningar har rapporterats i det kliniska prövningsprogrammet och i klinisk användning efter marknadsintroduktion. Ingen av dessa har befunnits vara dosrelaterade:

Beräknade biverkningsfrekvenser rangordnas enligt följande:

Mycket vanliga ($> 1/10$; Vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), Mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), Sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$), Mycket sällsynta ($< 1/10000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Bierkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perfiert ödem
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (se avsnitt 'Varningar och försiktighet'), allvarlig hypomagnesemi kan korrelera med hypokalcemi.

		Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, parestesi, sömnighet
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och medias tinum	Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärta, förstoppning, diarré, flatulens, illamående/kräkningar, funduskörtelpolyper (godartade)
	Mindre vanliga	Muntorrhet
	Sällsynta	Stomatit, gastrointestinal candidiasis
	Ingen känd frekvens	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjning av leverenzymmer
	Sällsynta	

		Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos patienter med leversjukdom
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, utslag, nässelutslag
	Sällsynta	Alopeci, fotosensitivitet
	Mycket sällsynta	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)
	Ingen känd frekvens	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 'Varningar och försiktighet')
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanlig:	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 'Varningar och försiktighet')
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit, i somliga patienter kan njursvikt förekomma samtidigt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Gynekomasti

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

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 Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

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

Farmakodynamik

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamiska effekter

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

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

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

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

Med en veckas behandling med esomeprazol 20 mg, som ges 2 gånger dagligen tillsammans med lämpliga antibiotika, erhålls eradikering av *Helicobacter pylori* hos ca 90 % av patienterna. Uppföljande behandling med antisekretoriska läkemedel behövs inte för att uppnå sår-läkning och symtomfrihet vid okomplicerade duodenalsår efter 1 veckas eradikeringsbehandling.

I en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad klinisk studie randomiserades patienter med endoskopiskt verifierade blödande peptiska sår, klassificerade som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (9 %, 43 %, 38 % respektive 10 %) för att få esomeprazol lösning för infusion (n=375) eller placebo (n=389). Efter endoskopisk hemostas fick patienterna antingen 80 mg esomeprazol som en intravenös infusion under 30 minuter följt av en kontinuerlig infusion av 8 mg per timme eller placebo under 72 timmar. Efter den inledande 72-timmarsperioden fick alla patienter open-label 40 mg oralt esomeprazol under 27 dagar för syrahämning. Förekomsten av reblödning inom 3 dagar var 5,9 % i gruppen som behandlats med esomeprazol jämfört med 10,3% i placebogruppen. Efter 30 dagars behandling var förekomsten av reblödning i gruppen som behandlats med esomeprazol jämfört med placebogruppen 7,7 % vs 13,6 %.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Tillgängliga publicerade data tyder på att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor

före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter 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. Fynden anses vara utan klinisk betydelse.

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

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

Klinisk effekt

I två studier med ranitidin som jämförelsesubstans visade esomeprazol bättre effekt än ranitidin vid läkning av ventrikelsår hos patienter som använder NSAID, inklusive COX-2 selektiva NSAID.

I två studier visade 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 använder NSAID, inklusive COX-2 selektiva NSAID.

Pediatriisk population

I en studie fick pediatriiska patienter med GERD (i åldern <1-17 år) långtidsbehandling med protonpumpshämmare. 61 % av barnen utvecklade lägre grader av ECL-cellshyperplasi utan känd klinisk relevans och utan utveckling av atrofisk gastrit eller karcinoida tumörer.

Farmakokinetik

Absorption

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför peroralt som magsaftresistenta granulat. Inversion till R-isomer *in vivo*, är negligerbar. Absorptionen av esomeprazol är snabb, och maximala plasmanivåer uppnås cirka 1-2 timmar efter dos. Den absoluta biotillgängligheten är 64 % efter en singeldos av 40 mg och ökar till 89 % efter upprepade dosering en gång dagligen. Motsvarande siffror för 20 mg esomeprazol är 50 % respektive 68 %.

Samtidigt intag av föda både minskar och fördröjer absorption av esomeprazol men har ingen signifikant inverkan på esomeprazols effekt på intragastriskt pH.

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

De farmakokinetiska parametrarna nedan gäller huvudsakligen individer med ett fungerande CYP2C19 enzym, så kallade 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 80 minuter efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Vid dosering 1 gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering.

Esomeprazols huvudmetaboliter har ingen effekt på syrasekretionen. Närmare 80 % av en peroral dos av esomeprazol utsöndras som metaboliter i urinen, resterande i faeces. Mindre än 1 % av 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, sannolikt orsakad av en hämning av CYP2C19 av esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit.

Särskilda patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Ungefär $2,9 \pm 1,5$ % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa katalyseras metabolismen av esomeprazol förmodligen huvudsakligen via CYP3A4. Efter upprepad dosering med 40 mg esomeprazol 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). Genomsnittlig maximal plasmakoncentration ökade med ca 60 %. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Kön

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

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan försämrats. Metabolismen minskas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan för esomeprazol. Därför bör en maximal dos av 20 mg inte överskridas

till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumulera vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats i kliniska prövningar. Eftersom njurarna svarar för utsöndringen av esomeprazols metaboliter men inte för eliminationen av modersubstansen, kan en förändring av esomeprazols metabolism inte förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Metabolismen av esomeprazol ändras inte signifikant hos äldre personer (71-80 år gamla).

Pediatrisk population

Ungdomar 12-18 år

Efter upprepad dosering av 20 och 40 mg esomeprazol till ungdomar 12-18 år, var totalexponeringen (AUC) och tid till maximal plasmakoncentration ($t_{\max}$) likvärdiga mellan ungdomar och vuxna för båda doserna.

Prekliniska uppgifter

Preklinisk data baserad på konventionella studier på säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, genotoxicitet, karcinogenisk potential samt toxicitet på reproduktion och utveckling visade inte några speciella risker för människa. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer motsvarande kliniska exponeringsnivåer, och med möjlig relevans för klinisk användning, var följande. Karcinogenstudier på råttor med racematet har orsakat

ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln. Dessa effekter i magsäcken hos råtta orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad syraproduktion, och ses hos råtta vid lång tids administrering av syrasekretionshämmare.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje kapsel innehåller 40 mg esomeprazol (som magnesiumdihydrat).

Hjälpämnen med känd effekt:

Varje kapsel innehåller 16,09 mg sackaros, 3,65 mikrogram metyl-p-hydroxybensoat (E218) och 1,1 mikrogram propyl-p-hydroxybensoat (E216).

Fullständig förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Sockersfärer (sackaros och majsstärkelse)

Hypromellos

Dimetikonemulsion 35 % innehållande dimetikon, propyl-p-hydroxybensoat (E216), metyl-p-hydroxybensoat (E218), sorbinsyra, natriumbensoat, polyetylenglykol sorbitanmonolaureat, octylfenoxypolyetoxyetanol och propylenglykol.

Polysorbat 80

Mannitol

Diacetylerade monoglycerider

Talk

Metakrylsyre-etylacrylat-kopolymer (1:1) dispersion 30% innehållande kopolymer av metakrylsyra och etylakrylat, natriumlaurylsulfat och polysorbat 80.

Trietylcitrat
Stearoylmakrogolglycerider

Kapselhölje:

Järnoxid, svart (E172)

Shellack

Järnoxid, gul (E172)

Titandioxid (E171)

Gelatin

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Miljöinformationen för esomeprazol är framtagen av företaget Grunenthal Sweden för Axiago, Cativa, Esomep, Esopral, Nexium, Nexium®, Refexxin, Vimovo

Miljörisk: Användning av esomeprazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Esomeprazol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Esomeprazol har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

$PEC/PNEC = 0.724 \mu\text{g/L}/100 \mu\text{g/L} = 0.0072$

$PEC/PNEC \leq 0.1$

Environmental Risk Classification

Total sales of esomeprazole and omeprazole are included in the calculation of the Predicted Environmental Concentration (PEC), as a worst case, as esomeprazole is the S-enantiomer of the racemate omeprazole and the toxicity is assumed to be very similar.

Only short-term (acute) toxicity data are available for omeprazole (A2E303_Pharmaceutical in the environment_A4_Final_V4.pdf (astrazeneca.com)). Therefore, in the absence of comprehensive environmental data for omeprazole, the more scientifically robust long-term data set for esomeprazole has been used to generate the Predicted No Effect Concentration (PNEC). These data are in accordance with the EU European Medicines Agency (EMA) guideline (ref. 1).

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100) = 1.37 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$
$$\text{PEC} = 0.724 \mu\text{g/L}$$

Where:

A = 5287.85 kg (total sold amount API in Sweden year 2020, data from IQVIA). This figure is based on sales figures (142.85 kg esomeprazole magnesium + 867.24 kg esomeprazole magnesiumdihydrate + 38.29 kg esomeprazole magnesiumtrihydrate + 73.89 kg esomeprazole sodium + 4134.06 kg omeprazole + 31.52 kg omeprazolmagnesium).

R = X % removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden = $10 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (Ref. I)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (Ref. I)

(Note: The factor 109 converts the quantity used from kg to μg).

Metabolism

After administration, esomeprazole and omeprazole are almost completely metabolised, with <1% found in urine as the parent compound. Approximately 80% of the metabolites are excreted by urine and approximately 20% via faeces. The two main excreted human metabolites are both excreted via urine, and are considerably less pharmacologically active than the parent compounds (ref. 3). The total residue approach considered here is considered worst-case in terms of environmental risk.

Ecotoxicity data - Esomeprazole

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
NOEC - Based on Biomass					3.9 mg/L Note 1	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
LOEC - Based on Biomass	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i>)	Green Alga	OECD 201	72 h	8.4 mg/L Note 1	4
NOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					8.4 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					19 mg/L Note 1	
E _r C50 - Based on Logarithmic Growth Rate					85 mg/L Note 1	
E _b C50 - Based on Biomass					19 mg/L Note 1	
NOEC - Overall Note 2	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 211	21 d	10 mg/L Note 3	5

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
LOEC - Overall Note 5	<i>Pimephales promelas</i>	Fathead Minnow	OECD 210	32 d	3.2 mg/L Note 3	6
NOEC - Overall Note 5					1.0 mg/L Note 3	
EC50 - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition	-	-	OECD 209	3 h	>100 mg/L Note 6	7
NOEC - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition					100 mg/L Note 6	
NOEC - Based on overall endpoints Note 4					400 mg/kg Note 3	
LOEC - Based on emergen		Midge		28 d	1000 mg/kg	8

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
ce, develop ment rate and sex ratio	<i>Chirono mus riparius</i>		OECD 218		dry sediment	

Ecotoxicity data - Omeprazole

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
EbC50 - Based on Biomass Note 7	<i>Pseudoki rchneriel la subcapit ata (form erly known as <i>Selen astrum capricorn utum</i>)</i>	Green Alga	OECD 201	72 h	30.1 mg/L Note 1	9
ErC50 - Based on Growth Rate Note 7					>75.9 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Biomass Note 7					<1.81 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Growth Rate Note 7					1.81 mg/L Note 1	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
EC50 - Based on Immobilisation Note 7	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	>100 mg/L Note 3	10
LC50 Note 7	<i>Danio rerio</i> (formerly known as <i>Brachydanio rerio</i>)	Zebra fish	OECD 203	96 h	41.9 mg/L Note 1	11
NOEC - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition	-	-	OECD 209	3 h	100 mg/L	12
EC50 - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition Note 8					>100 mg/L	

Note 1: Results are expressed as mean measured concentrations.

Note 2: The population relevant endpoints measured were survival, fecundity and adult length.

Note 3: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.

Note 4: The population relevant endpoints measured were total number of emerged adult insects, sex ratio and replicate mean plus individual emergence times (development rates).

Note 5: The population relevant endpoints measured were hatch, survival, length and dry weight.

Note 6: Results are expressed as nominal concentrations.

Note 7: Data from studies on omeprazole sodium.

Note 8: Data from studies on omeprazole.

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Long-term tests of esomeprazole have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the fathead minnow. Therefore, the PNEC is based on the results from the fathead minnow early life stage test, and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (ref. 2).

$$\text{PNEC} = 1000/10 \text{ } \mu\text{g/L} = 100 \text{ } \mu\text{g/L}$$

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$\text{PEC/PNEC} = 0.942 \text{ } \mu\text{g/L}/100 \text{ } \mu\text{g/L} = 0.0094$,
i.e. $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of esomeprazole has been considered to result in insignificant environmental risk".

In Swedish: "Användning av esomeprazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".

Environmental Fate Data - Esomeprazole

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
Partition Coefficient Octanol Water	OECD 117	10 and 20 mg/L	-	Log Dow = 1.65 @ pH 5	13
				Log Dow = 1.58 @ pH 7	
				Log Dow = 1.53 @ pH 9	
Percentage Anaerobic Mineralisation	OECD 308	0.42 mg/L in high organic matter	95 d	<2 % Mineralisation	14
Percentage Aerobic Mineralisation				<2 % Mineralisation	
Degradation Half-life				T _{1/2} = 20 h @ 25°C, pH 7	15

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
DT50	OECD 308	0.1 mg/L in sediment with high organic matter content	-	3.1 d in total system	16
		0.1 mg/L in sediment with low organic matter content		6.3 d in total system	
		0.1 mg/L			
		in sediment with high organic matter content		2.2 d in water compartment	
		0.1 mg/L in sediment with low			

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
		organic matter content		3.0 d in water compartment	

Environmental Fate Data - Omeprazole

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
Half-life	Unknown	In aqueous solution	-	T1/2 @ 20 °C: pH 4 = 15 mins pH 7 = 30 h pH 9 = > week T1/2 =10 h @ 37°C, pH 7	17

Degradation

Biotic degradation

Neither esomeprazole nor omeprazole are readily biodegradable in biodegradability studies.

However, esomeprazole is rapidly degraded in aquatic sediment systems. The biological degradation of esomeprazole in aquatic sediments was assessed according to the OECD 308 Test Guideline (ref 12). In this test two different sediments were used, one with high and one with low organic matter content. Radiolabelled test substance was dosed into the overlying water and the subsequent dissipation from the water phase and partitioning and/or degradation in the sediment was observed over a 100 day test period, leaving less than 7 % of the parent substance in the sediment-water system. In both the high organic matter (HOM) and low organic matter (LOM) test vessels, esomeprazole was observed to be rapidly dissipated from the water phase and total system, with half-lives <14 days. Greater than 90 % of the partitioned radioactivity was extractable from the sediment using 3 solvent extractions of acetonitrile plus 0.5% ammonium hydroxide. HPLC analysis of the extracts showed that >95% of the ¹⁴C was associated with the parent test substance peak.

Adsorption to sludge

The adsorption and desorption of esomeprazole to sludge was assessed according to the OPPTS guideline 835.1110 (ref 13). The $K_d(ads)$ was 48, indicating that esomeprazole is likely to partition into the aqueous phase during wastewater treatment.

The substance has hence been assigned the phrase:
“Esomeprazole is slowly degraded in the environment”.

In Swedish: “Esomeprazol bryts ned långsamt i miljön.” under the heading “Nedbrytning”.

Bioaccumulation

Since Log Dow < 4, esomeprazole has low potential to bioaccumulate and the phrase “Esomeprazole has low potential for bioaccumulation” is assigned.

In Swedish: “Esomeprazol har låg potential att bioackumuleras” under the heading “Bioackumulering”.

Physical Chemistry Data - Esomeprazole

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Result	Ref.
Adsorption Coefficient Note 1	OPPTS 835.1110	40 mg/L Note 5	K_d (Adsorption) = 48	18
Solubility Water	Note 8	-	340 mg/L	19
Dissociation Constant	Note 8	-	pKa(1) = 4 (Pyridinium ion)	19
Dissociation Constant			pKa(2) = 8.8 (Benzimidazole)	

Physical Chemistry Data- Omeprazole

Endpoint	Method	Test Substance Conditions	Result	Ref.
Distribution Coefficient Octanol Water	Unknown	-	Log D (experimental) = 2.24	17
Solubility Water	Note 8	22°C	130 mg/L	
Dissociation Constant Note 8	Unknown	-	pKa(1) = 4 (Pyridinium ion)	
Dissociation Constant			pKa(2) = 8.8 (Benzimidazole ion)	

Note 1: Results are expressed as mean measured concentrations.

Note 5: The population relevant endpoints measured were hatch, survival, length and dry weight.

Note 8: This study predates current ERA regulatory requirements and may not have been undertaken to standardised test guidelines.

References

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. 1 June 2006, Ref EMEA/CPMP/SWP/4447/00.
2. [ECHA] European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16:

Environmental exposure assessment (version 3.0). February 2016.

3. AstraZeneca, access June 2019.<<https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-compan>
4. Esomeprazole Na: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8021 March 2005
5. Esomeprazole sodium: Chronic toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8555 February 2008
6. Esomeprazole Sodium: Determination of Effects on the Early-Life Stage of Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8452 July 2007
7. Esomeprazole sodium: Effect on the Respiration Rate of Activated Sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0162 March 2010
8. [14C]Esomeprazole sodium: Effects in sediment on emergence of the midge, *Chironomus riparius* Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8557 March 2008
9. H 168/68 Na salt: acute Toxicity to *Pseudokirchneriella sulcatata*. Document No. T3355, Corning Hazelton, Harrogate, England. June 1996.
10. H 168/68 Na salt: acute Toxicity to *Daphnia Magna*. Document No. T3353, Corning Hazelton, Harrogate, England. June 1996.
11. H 168/68 Na salt: acute Toxicity to *Brachydanio rerio*. Document No. T3354, Corning Hazelton, Harrogate, England. June 1996.
12. IVL Swedish Environmental Research Institute Commissioned Report; Investigation of the 'ready biodegradability' of A001 drug substance, Report BD3984. June 1991.

13. Esomeprazole sodium: Partition Coefficient (n-octanol-water), HPLC correlation. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0547 October 2011.
14. Esomeprazole sodium: OECD 308 Screening Test. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BLS3431 June 2008.
15. AstraZeneca Existing Product Review: Omeprazole and Esomeprazole Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL7930 September 2007.
16. Esomeprazole sodium: Aerobic Transformation in Aquatic Sediment Systems. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8602 May 2008.
17. Marketing. S1-03 (pre-CTD) Physicochemical Data, APCD 23075, Omeprazole pwd. August 1985.
18. Esomeprazole Sodium: Adsorption and desorption to sewage sludge. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8468 February 2008.
19. Marketing. S1-03 General Properties: Esomeprazole Sodium. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BD4174. Doc ID-002134457, document status date: January 2015.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Blister:

2 år

Burkar:

Innan öppning av burken: 2 år

Efter öppning av burken: 3 månader

Förvaras vid högst 25 °C.

Tillslut förpackningen väl (burk). Fuktkänsligt.

Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

Administrering via ventrikelsond

1. Tillsätt kapselns innehåll till 25 eller 50 ml vatten (för vissa sonder krävs 50 ml vatten för dispergering för att undvika att kornen täpper igen sonden). Rör om.
2. Dra upp suspensionen i en spruta och tillsätt ungefär 5 ml luft.
3. Skaka sprutan omedelbart i cirka 2 minuter så att granulaten dispergeras.
4. Håll sprutan med spetsen uppåtriktad och kontrollera att inte spetsen täppts till.
5. Koppla sprutan med spetsen uppåtriktad till sonden.
6. Skaka sprutan och rikta den med spetsen nedåt. Injicera omedelbart 5-10 ml genom sonden. Vänd sprutan uppåt igen och skaka om (sprutan måste hållas med spetsen uppåtriktad för att undvika tilltäppning).
7. Vänd sprutan med spetsen nedåt och injicera omedelbart ytterligare 5-10 ml genom sonden. Upprepa proceduren tills sprutan har tömts.
8. Dra upp 25 ml vatten och 5 ml luft och upprepa steg 6 för att skölja ner eventuella kvarvarande sediment i sprutan. För vissa sonder behövs det 50 ml vatten.

Ej använt läkemedel och avfall skall hanteras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Enterokapsel, hård 40 mg Kapsel med en ogenomskinlig gul överdel och en ogenomskinlig gul nederdel märkt med "40 mg" i svart på båda halvorna. Kapseln innehåller benvita till gråaktiga runda mikrogranulat

28 kapsel/kapslar blister, 85:90, F
56 kapsel/kapslar blister, 99:16, F
98 kapsel/kapslar blister, 96:95, F