

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Esomeprazol Cipla 10 mg enterogranulat till oral suspension i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

1 dospåse innehåller esomeprazolmagnesiumdihydrat motsvarande 10 mg esomeprazol.

Hjälpämnen med känd effekt

Varje dospåse innehåller 7,46 mg sackaros och 3,0 g glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterogranulat till oral suspension i dospåse.

Fint gult pulver bestående av vita till ljus brunaktiga esomeprazolgranulat och ljusgula inaktiva granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazol Cipla oral suspension är primärt avsedd för:

Vuxna

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit
- långtidsbehandling av patienter med utläkt esofagit för att förhindra återfall
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD).

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

- läkning av *Helicobacter pylori*-associerat duodenalsår
- förebyggande av återfall i peptiskt magsår hos patienter med *Helicobacter pylori*-associerade sår.

Patienter som behöver kontinuerlig NSAID-behandling

- läkning av magsår i samband med NSAID-behandling.
- förebyggande av mag- och duodenalsår i samband med NSAID-behandling, hos patienter i riskzonen.

Långtidsbehandling efter inledande i.v. behandling för att förebygga förnyad blödning från peptiska sår.

Behandling av Zollinger Ellisons syndrom.

Esomeprazol Cipla är avsett för ungdomar över 12 år för:

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit
- långtidsbehandling av patienter med utläkt esofagit för att förhindra återfall
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

I kombination med antibiotika för behandling av duodenalsår orsakat av *Helicobacter pylori*.

Barn 1-11 år

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

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

Barn över 4 år

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

Esomeprazol Cipla oral suspension kan också användas av patienter som har svårt att svälja upplösta esomeprazol-enterotabletter.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Vuxna

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit

40 mg en gång dagligen i 4 veckor.

Ytterligare 4 veckors behandling rekommenderas för patienter vars esofagit inte har läkt ut eller som har kvarstående symtom.

- långtidsbehandling av patienter med utläkt esofagit för att förhindra återfall

20 mg en gång dagligen.

- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

20 mg en gång dagligen hos patienter utan esofagit.

Om symtomkontroll inte har uppnåtts efter 4 veckor ska patienten utredas ytterligare.

När symtomen har försvunnit kan efterföljande symtomkontroll uppnås med 20 mg en gång dagligen.

En behandlingsregim med 20 mg en gång dagligen vid behov kan tillämpas. Hos NSAID-behandlade patienter som riskerar att utveckla mag- och duodenalsår rekommenderas inte vid behovs-behandling för efterföljande symtomkontroll.

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

- utläkning av *Helicobacter pylori*-associerat duodenalsår
- förebyggande av återfall av magsår hos patienter med *Helicobacter pylori*-associerade sår

20 mg esomeprazol tillsammans med 1 g amoxicillin och 500 mg klaritromycin, två gånger dagligen i 7 dagar.

Patienter i behov av fortsatt NSAID-behandling

- utläkning av magsår i samband med NSAID-behandling

Den vanliga dosen är 20 mg en gång dagligen. Behandlingstiden är 4-8 veckor.

- förebyggande av mag- och duodenalsår i samband med NSAID-behandling hos patienter i riskzonen

20 mg en gång dagligen.

Långtidsbehandling efter inledande i.v. behandling för att förebygga förnyad blödning från peptiska sår.

40 mg en gång dagligen i 4 veckor efter inledande i.v. behandling för att förebygga förnyad blödning från peptiskt magsår.

Behandling av Zollinger Ellisons syndrom

Den rekommenderade initiala dosen är esomeprazol 40 mg två gånger dagligen. Dosen bör sedan anpassas individuellt och behandlingen pågå så länge som kliniskt indicerat. Baserat på tillgängliga kliniska data kan majoriteten av patienterna kontrolleras med doser mellan 80 och 160 mg esomeprazol dagligen. Vid doser över 80 mg dagligen bör dosen delas upp och ges två gånger dagligen.

Pediatrisk population

Ungdomar från 12 år

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit

40 mg en gång dagligen i 4 veckor.

Ytterligare 4 veckors behandling rekommenderas för patienter vars esofagit inte har läkt ut eller som har kvarstående symtom.

- långtidsbehandling av patienter med utläkt esofagit för att förhindra återfall

20 mg en gång dagligen.

- symptomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

20 mg en gång dagligen hos patienter utan esofagit. Om symptomkontroll inte har uppnåtts efter 4 veckor ska patienten utredas ytterligare. När symtomen har försvunnit kan efterföljande symptomkontroll uppnås med 20 mg en gång dagligen.

Behandling av duodenalsår orsakat av *Helicobacter pylori*

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

Doseringsrekommendationen är:

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

Barn 1-11 år med en kroppsvikt på ≥ 10 kg

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- *Behandling av endoskopiskt verifierad erosiv refluxesofagit*
 - Vikt ≥ 10 kg men < 20 kg: 10 mg en gång dagligen i 8 veckor.
 - Vikt ≥ 20 kg: 10 mg eller 20 mg en gång dagligen i 8 veckor.
- *Symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)*
 - 10 mg en gång dagligen i upp till 8 veckor.

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

Barn över 4 år

Behandling av duodenalsår orsakat av *Helicobacter pylori*

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

Behandlingen ska övervakas av specialist.

Doseringsrekommendationen är:

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

Barn under 1 år

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

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

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

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. För patienter ≥ 12 år med gravt nedsatt leverfunktion bör en högsta dos på 20 mg inte överskridas. För barn 1-11 år med gravt nedsatt leverfunktion bör en högsta dos på 10 mg inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

Administreringssätt

För en 10 mg-dos ska innehållet från 1 dospåse à 10 mg blandas i ett glas med 15 ml vatten. För en 20 mg-dos ska innehållet från 2 dospåsar à 10 mg blandas i ett glas med 30 ml vatten. Använd inte kolsyrat vatten. Rör om tills granulatet lösts upp och låt blandningen stå i ett par minuter tills en suspension har bildats. Rör om igen och drick upp vätskan inom 30 minuter. Granulatet får inte tuggas eller krossas eftersom det förstör den magsyresistenta drageringen. Skölj med 15 ml vatten för att få med alla kornen.

För patienter som har nasogastrisk sond eller ventrikelsond: se avsnitt 6.6 för instruktioner för beredning och administrering.

Efter beredning är den orala suspensionen en ogenomskinlig, ljus guldfärgad, trögflytande vätska med suspenderade partiklar.

4.3 Kontraindikationer

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

Esomeprazol ska inte användas samtidigt med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om patienten uppvisar något alarmerande symtom (t ex markant oavsiktlig viktnedgång, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) samt om ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats ska malignitet uteslutas eftersom behandling med esomeprazol kan lindra symtomen och därmed fördröja diagnosen.

Långtidsbehandling

Patienter som långtidsbehandlas (särskilt de som behandlas mer än ett år), ska följas upp regelbundet. Långtidsbehandling är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre, se avsnitt 4.1).

Vid behovs-behandling

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

Eradikering av *Helicobacter pylori*

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

Gastrointestinala infektioner

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

Absorption av vitamin B12

Esomeprazol kan, liksom alla syrehämmande läkemedel, minska absorption av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas hos patienter med minskade kroppsdepåer eller med 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 utmattnings, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och utsättning av protonpumpshämmaren.

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 läkaren överväga att mäta magnesiumnivåerna innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och med jämna mellanrum under behandlingen.

Risk för frakturer

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

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

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

Kombination med andra läkemedel

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

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

Vid förskrivning av esomeprazol för vid behovs-behandling ska inverkan av interaktioner med andra läkemedel beaktas eftersom plasmakoncentrationen av esomeprazol då kan fluktuera (se avsnitt 4.5).

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

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

Patienter ska informeras om tecken och symtom på de allvarliga hudreaktionerna EM/SJS/TEN/DRESS och ska omedelbart söka vård hos läkare om de observerar indikativa tecken och symtom.

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

Återinsättning ska inte genomföras hos patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

Interferens med laborietester

Ökad kromogranin A(CgA)-nivå kan störa undersökningar avseende neuroendokrina tumörer. För att undvika detta ska behandling med esomeprazol avbrytas minst 5 dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

Sackaros och glukos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik

Proteashämmare

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

För atazanavir och nelfinavir har minskade serumnivåer rapporterats när de givits tillsammans med omeprazol och samtidig administrering rekommenderas inte. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en påtaglig minskning i total exponering för atazanavir (cirka 75 % minskning i AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för omeprazols inverkan på exponeringen för atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg en gång dagligen) och atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i cirka 30 % minskad exponering för atazanavir jämfört med exponeringen som observerats med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gång dagligen utan omeprazol 20 mg en gång dagligen. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) reducerade genomsnittligt AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ för nelfinavir med 36-39 % och genomsnittligt 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 hos omeprazol och esomeprazol rekommenderas inte samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir (se avsnitt 4.4) och samtidig administrering av esomeprazol och nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

För sakvinavir (med samtidig ritonavir) har ökade serumnivåer (80-100 %) rapporterats vid samtidig omeprazolbehandling (40 mg en gång dagligen). Behandling med omeprazol 20 mg en gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för darunavir (med samtidig ritonavir) och amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg en gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för amprenavir (med och utan samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg en gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för lopinavir (med samtidig ritonavir).

Metotrexat

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

Takrolimus

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

Läkemedel med pH-beroende absorption

Den hämmade magsyrasekretionen under behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare kan minska eller öka absorptionen av läkemedel vars absorption är beroende av gastriskt pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av läkemedel som ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorptionen 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 rapporterats i sällsynta fall. Försiktighet ska dock iaktas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C19

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

Diazepam

Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol och diazepam ledde till en 45 % minskning av clearance av diazepam, som är ett CYP2C19-substrat.

Fenytoin

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

Vorikonazol

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

Cilostazol

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

Cisaprid

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och cisaprid till friska försökspersoner resulterade i 32 % ökning av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan (AUC) och 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 avsnitt 4.4)

Warfarin

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol till patienter som behandlades med warfarin i en klinisk studie visade att koagulationstiden låg inom terapeutiskt riktnråde. Efter godkännandet för försäljning har dock enstaka fall av kliniskt signifikant ökning av INR rapporterats vid samtidig behandling. Övervakning 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 minskade exponeringen för klopidogrels aktiva metabolit med nästan 40 % jämfört med enbart klopidogrel. Den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner var dock densamma i båda grupperna.

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

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin och kinidin

Esomeprazol har inte visat några kliniskt relevanta interaktioner med amoxicillin eller kinidin.

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

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkt esomeprazol nivå i serum genom att öka metabolismen av esomeprazol.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data beträffande användning av esomeprazol under graviditet är otillräckliga. Epidemiologiska data från ett större antal graviditeter som exponerats för racematet omeprazol tyder inte på missbildningar eller fostertoxicitet. Djurstudier med esomeprazol tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter på embryonal/fetal utveckling. Djurstudier med racematet tyder inte på några direkta eller indirekta skadliga effekter på dräktighet, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iakttas när esomeprazol 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 avsnitt 5.3).

Amning

Det är okänt om esomeprazol utsöndras i human bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av esomeprazol på nyfödda/spädbarn. Esomeprazol ska inte användas under amning.

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Esomeprazol har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel (mindre vanlig) och dimsyn (sällsynt) har förekommit (se avsnitt 4.8). Om patienterna påverkas ska de inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Tabell över biverkningar

Följande misstänkta eller identifierade biverkningar har rapporterats i det kliniska prövningsprogrammet och efter godkännandet för försäljning. Ingen av dessa har befunnits vara dosrelaterade. Biverkningarna klassificeras efter frekvens: mycket vanliga $\geq 1/10$; vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; mycket sällsynta $< 1/10\,000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perifert ödem
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4); svår hypomagnesemi kan korrelera med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också vara associerat med hypokalemi.
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Sömnlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Yrsel, parestesier, sömnighet
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Vertigo
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkning, funduskörtelpolyper (godartade)
	Mindre vanliga	Muntorrhet
	Sällsynta	Stomatit, gastrointestinal candidiasis

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Ingen känd frekvens	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjning av leverenzymmer
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, urtikaria
	Sällsynta	Alopeci, fotosensitivitet
	Mycket sällsynta	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	Ingen känd frekvens	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit, hos somliga patienter med samtidig njursvikt
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
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenheten av avsiktlig överdosering är mycket begränsad. Symtom som beskrivs i samband med 280 mg är gastrointestinala symtom och matthet. Engångsdoser på 80 mg esomeprazol 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 ska behandlingen vara symptomatisk och allmänt stödjande åtgärder ska vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid magsår och gastroesofageal refluxsjukdom, protonpumpshämmare. ATC-kod: A02BC05

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Peroral dosering med esomeprazol 20 mg och 40 mg ger hämning av syrasekretionen inom en timme. Vid upprepad administrering av 20 mg esomeprazol en gång dagligen under 5 dagar minskar 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 bibehölls 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, var för esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % respektive 24 %. Motsvarande för esomeprazol 40 mg var 97 %, 92 % respektive 56 %.

Ett samband mellan syrasekretionshämning och exponering har påvisats när AUC används som surrogatparameter för plamakoncentrationen.

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

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar avseende neuroendokrina tumörer. Tillgängliga publicerade data tyder på att behandlingen med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter 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. Fyndet 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.

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

Pediatrisk population

GERD – 1 till 11 år

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

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

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

Patienterna undersöktes endoskopiskt med avseende på förekomst av erosiv esofagit. 53 patienter hade erosiv esofagit vid studiestart. 45 patienter följdes upp med endoskopi. Hos 43 (93,3 %) av dessa var den erosiva esofagiten läkt (88,9 %) eller förbättrad (4,4 %) efter 8 veckors behandling.

GERD – 0 till 11 månader

I en placebokontrollerad studie (98 patienter i åldern 1-11 månader) utvärderades effekt och säkerhet hos patienter med tecken och symtom på GERD. Esomeprazol 1 mg/kg gavs en gång dagligen i 2 veckor (öppen fas) och 80 patienter inkluderades för ytterligare 4 veckor (dubbelblind utsättningsfas). Det var ingen signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo avseende det primära effektmåttet; avbruten behandling på grund av förvärrade symtom.

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

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

Säkerhetsprofilen liknade den som gäller för vuxna.

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

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

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

Total plasmaclearance är cirka 17 l/timme efter en engångsdos och cirka 9 l/timme efter upprepade dosering. Eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 80 minuter efter upprepade doser givna en gång dagligen. Vid dosering en gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dosstillfällena utan tendens till ackumulering.

Esomeprazols huvudmetaboliter har ingen effekt på gastrisk syrasekretion. 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-tidkurvan (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 på 40 mg esomeprazol en gång dagligen var medelvärdet för ytan under plasmakoncentration-tidkurvan 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 engångsdos på 40 mg esomeprazol är medelvärdet av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan ca 30 % högre hos kvinnor än hos män. Ingen könsskillnad ses efter upprepad dosering en gång dagligen. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan försämrats. Nedbrytningshastigheten minskar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av ytan under plasmakoncentration-tidkurvan 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 utsöndring av esomeprazols metaboliter men inte för eliminering av modersubstansen, förväntas inte esomeprazols metabolism vara annorlunda hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

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

Pediatrisk population:

Ungdomar 12-18 år

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

Barn 1-11 år

Efter upprepad dosering av 10 mg esomeprazol var totalexponeringen (AUC) likvärdig i åldersintervallet 1-11 år och även likvärdig den exponering som setts med 20 mg-dosen hos ungdomar och vuxna.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Karcinogenicitetsstudier på råtta 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 långtidsbehandling med syrasekretionshämmare. Inga nya eller oväntade toxicitetsreaktioner som inte setts hos vuxna djur observerades hos juvenila råttor och hundar efter administrering av esomeprazol i upp till 3 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Esomeprazol-granulat

Glycerylmonostearat (E 471)

Hypromellos typ 2910 (E 464)

Magnesiumstearat (E 470b)

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30% (polysorbat 80 och natriumlaurilsulfat)

Polysorbat 80 (E 433)

Sockersfärer (sackaros och majsstärkelse)

Talk (E 553b)

Trietylцитrat (E 1505)

Hjälpämne, granulat

Citronsyra, vattenfri (E 330)

Glukos

Krospovidon (E 1202)

Gul järnoxid (E 172)

Hydroxipropylcellulosa (silica) (E 463)

Xantangummi (E 415)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Används inom 30 minuter efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Fuktkänsligt.

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande 28 dospåsar. Varje dospåse väger 3,2 gram.

Dospåsar (innehållande granulat): Laminat bestående av fyra lager: polyetentereftalat (PET), lågdensitetspolyeten (LDPE), aluminium, lågdensitetspolyeten (LDPE).

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Administrering till patienter med nasogastrisk sond eller ventrikelsond

1. För en 10 mg-dos, tillsätt innehållet i en 10 mg-dospåse till 15 ml vatten.
2. För en 20 mg-dos, tillsätt innehållet i två 10 mg-dospåsar till 30 ml vatten.
3. Rör om.
4. Efter beredning är den orala suspensionen en ogenomskinlig, ljus gul och trögflytande vätska med suspenderade partiklar.
5. Låt stå i några minuter tills blandningen tjocknar.
6. Rör om igen.
7. Dra upp suspensionen i en spruta.
8. Injicera genom sonden, storlek 6 Fr eller större, in i magen inom 30 minuter efter beredning.
9. Fyll sprutan på nytt med 15 ml vatten för en 10 mg-dos och 30 ml för en 20 mg-dos.
10. Skaka och skölj ur eventuellt återstående innehåll i sonden och injicera i magen.

Överbliven suspension ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Cipla Europe NV
De Keyserlei 60C,
Bus-1301,
2018 Antwerp,
Belgien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

62700

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2023-08-03

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-15