

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazol Krka 20 mg hårda enterokapslar

Esomeprazol Krka 40 mg hårda enterokapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje hård enterokapsel innehåller 20 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesiumdihydrat).

Varje hård enterokapsel innehåller 40 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesiumdihydrat).

Hjälpämne med känd effekt:

	20 mg hårda enterokapslar	40 mg hårda enterokapslar
sackaros	28,46–32,56 mg	56,93–65,11 mg

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Hård enterokapsel.

20 mg: kapselns över- och underdel är svagt rosa till färgen; kapslarna innehåller vita till naturvita pellets. Kapselstorlek: nr. 3.

40 mg: kapselns över- och underdel är rosa till färgen; kapslarna innehåller vita till naturvita pellets. Kapselstorlek: nr. 1.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazol Krka kapslar 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*

Patienter som kräver 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 Krka 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*

4.2 Dosering och administreringsätt

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 med *Helicobacter pylori* och
- förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter med *Helicobacter pylori*
Esomeprazol Krka 20 mg ges tillsammans med 1 g amoxicillin och 500 mg klaritromycin, alla två gånger dagligen under 7 dagar.

Patienter med kontinuerlig NSAID-behandling

Läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår:

Normaldosen är 20 mg 1 gång dagligen. Behandlingstid är 4-8 veckor.

Förebyggande av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter: 20 mg 1 gång dagligen.

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 Krka 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 5.2).

Nedsatt leverfunktion

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

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 Krka 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 Krka 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka

Barn under 12 år

Esomeprazol Krka ska inte ges till barn yngre än 12 år, eftersom data från sådan behandling saknas.

Administreringssätt

Kapslarna skall sväljas hela med vatten. Kapslarna ska inte tuggas eller krossas.

För patienter med sväljsvårigheter kan kapslarna också öppnas och pelletsen blandas i ett halvt glas vatten (ej kolsyrat). Ingen annan vätska får användas eftersom den magsaftresistenta drageringen kan

lösas upp. Vätskan med pelletsen ska drickas omedelbart eller inom 30 minuter. Glaset ska efteråt sköljas med ett halvt glas vatten och drickas. Pelletsen får inte tuggas eller krossas.

För patienter som inte kan svälja, kan kapslarna öppnas och pelletsen blandas i vatten (ej kolsyrat) och ges via ventrikelsond. För att undvika igentäppning av rören rekommenderas ventrikelsond med minst 16 Charrière (≥ 16 CH) (se avsnitt 6.6).

Torkmedelskapseln som finns i burken får inte ätas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, 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 symptom (t.ex. markant oavsiktlig viktninskning, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) samt om ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats skall malignitet uteslutas, eftersom behandling med Esomeprazol Krka kan lindra symptomen 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 symptomens 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 5.1).

Absorption av vitamin B12

Esomeprazol kan, liksom alla syrahämmande läkemedel, minska absorptionen 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 under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arytm kan förekomma, men symptomen 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.

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 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 vid-behovsbehandling skall 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 nekrolis (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 eller 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 för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Esomeprazol Krka avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

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 Krka. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Viktig information om något innehållsämne

Esomeprazol Krka innehåller sackaros. Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik

Proteashämmare

Omeprazol har rapporterats interagera med några proteashämmare. Den kliniska betydelsen och mekanismerna bakom dessa rapporterade interaktioner är inte alltid kända. Ökat pH i magen under omeprazolbehandling kan förändra absorptionen av proteashämmarna. Andra möjliga interaktionsmekanismer är 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 1 gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en påtaglig minskad exponering av atazanavir (cirka 75 % minskning av 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 medelvärdena för AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ för nelfinavir med 36-39 % och medelvärdena för 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 avsnitt 4.4) och samtidig administrering av esomeprazol och nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

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 takrolimus. 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 iaktas 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 etc. 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 CYP2C19 substraten 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 för vorikonazol (ett CYP2C19-substrat) med 15 % respektive 41 %.

Cilostazol

Omeprazol så väl som esomeprazol fungerar som hämmare av CYP2C19. Omeprazol givet i doserna 40 mg till friska försökspersoner i en cross-over studie ökade omeprazol C_{max} och AUC för cilostazol med respektive 18 % och 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 den totala exponeringen (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden ($t_{1/2}$) men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QTc-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, visade i en klinisk studie att koagulationstiden låg innanför terapeutiskt riktområde. 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_r för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering bör dock övervägas för patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling.

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 esomeprazolnivå 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 Krka 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 ogynnsamma effekter avseende embryonal/fetal utveckling. Djurstudier med racematet tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter, avseende dräktighet, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

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

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

Amning

Det är inte känt om esomeprazol utsöndras i human 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.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Esomeprazol har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel (mindre vanlig) och synstörningar (sällsynta) har förekommit (se avsnitt 4.8). Om patienterna påverkas ska de inte köra bil 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 i klinisk användning. Ingen av dessa har befunnits vara dosrelaterade:

Biverkningarna rangordnas enligt förekomstfrekvens:

- 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
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perifert ödem
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4); svår hypomagnesemi kan korrelera med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Dåsighet, parestesier, sömnighet
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasm
Mag-tarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkning, funduskörtelpolyper (godartade)
	Mindre vanliga	Muntorrhet
	Sällsynta	Stomatit, gastrointestinal candidiasis
	Ingen känd frekvens	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjning av leverenzym

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag
	Sällsynta	Håravfall, fotosensitivitet
	Mycket sällsynta	Erytema 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, i somliga patienter kan njursvikt förekomma samtidigt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom	Sällsynta	Allmän sjukdomskänsla, ökad svettning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkännts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan).

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenhet av avsiktlig överdosering är mycket begränsad. Symtom som beskrivs i samband med 280 mg är gastrointestinala symtom och svaghet. Engångsdoser på 80 mg esomeprazol har tolererats väl.

Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad bundet till plasmaprotein och därför inte eliminerbart med dialys. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder skall vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: medel vid syrelaterade symtom, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC05

Esomeprazol, S-isomeren av omeprazol, hämmar syrasekretionen i ventrikeln genom en målstyrd verkningsmekanism och hämmar specifikt syrapumpen i parietalcellen. Både R- och S-isomeren för 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, dvs. syrapumpen och ger en hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion.

Farmakodynamisk effekt

Peroral dosering med esomeprazol 20 mg och 40 mg ger en hämning av syrasekretionen inom en timme. Vid upprepad administrering med 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen under 5 dagar minskar den maximala syraproduktionen efter pentagastrinstimulering med i genomsnitt 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 bibehölls 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 syrasekretionshämmning och exponering kan ses om AUC används som surrogatparameter.

Läkning av refluxesofagit med esomeprazol 40 mg uppnås för ca 78 % av patienterna inom 4 veckor 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 sårhäkning och symptomfrihet vid okomplicerade duodenalsår efter en 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 (enterochromaffin 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.

Minskad surhetsgrad i magen oavsett orsak, inklusive användning av protonpumpshämmare, ökar frekvensen av 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*.

Klinisk effekt

I två studier med ranitidin som jämförelsesubstans visade esomeprazol bättre effekt 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.

Pediatrisk population

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 relevans och utan utveckling av atrofisk gastrit eller karcinoida tumörer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför peroralt som magsaftresistenta granulat-korn. Konversion 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 singeldos av 40 mg och ökar till 89 % efter upprepad dosering en gång dagligen. Motsvarande siffror för 20 mg är 50 respektive 68 %.

Samtidigt intag av föda både fördröjer och minskar 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 i plasman till 97 %.

Metabolism

Esomeprazol metaboliseras fullständigt via cytokrom P450 systemet (CYP). Huvuddelen av esomeprazols metabolism är beroende av det polymorfa 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 singeldos och cirka 9 l/timme efter upprepad dosering. Eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 1,3 timmar efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Esomeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering vid administrering 1 gång dagligen.

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 b.i.d. 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.

Speciella patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Ungefär $2,9 \pm 1,5$ % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa katalyseras metabolismen av esomeprazol förmodligen huvudsakligen 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). 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 på 20 mg inte överskridas hos 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).

Pediatriisk 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 esomeprazoldoserna.

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.

Karcinogenstudier på råttor med racematet har orsakat ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln. Dessa effekter i magsäcken hos råttor orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad syraproduktion, och ses hos råttor vid lång tids administrering av syrasekretionshämmare

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Pellets i kapselkärnan:

sockersfärer (sackaros och majsstärkelse)
povidon K30
natriumlaurilsulfat
poly(vinylalkohol)
titandioxid (E171)
makrogol 6000
makrogol 3000
talk (E553b)
tungt magnesiumsubkarbonat
polysorbat 80 (E433)
metakrylsyra – etylakrylatsampolymer (1:1), dispersion 30 %

Kapselhöljet:

gelatin
titandioxid (E171)
röd järnoxid (E172)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning/HDPE burk: 2 år.
HDPE burk: produkten ska användas inom 6 månader från första öppnandet.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

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

Förvaras vid högst 30°C.
Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

HDPE burk

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Blisterförpackningen bestående av kallformad OPA/Alu/PE + DES-film/Alu-folie: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 90, 98 och 100 hårda enterokapslar, i en kartong.

Blisterförpackning bestående av OPA/Alu/PVC/Alu-folie: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 90, 98 och 100 hårda enterokapslar, i en kartong.

HDPE burk med PP lock, försett med torkmedel: 98 hårda enterokapslar och en torkmedelskapsel, i en kartong. Torkmedelskapseln som finns i förpackningen får inte ätas.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Administrering via magsond (ventrikelsond med minst 16 Charrière (≥ 16 CH) rekommenderas)

1. Öppna kapseln och töm pelletsen i en lämplig spruta och fyll sprutan med ca 25 ml vatten och ca 5 ml luft. För vissa sonder krävs utblandning i 50 ml vatten för att förhindra att pelleterna täpper till sonden.
2. Skaka omedelbart om sprutan så att granulaten fördelas och upplöses jämnt i hela suspensionen.
3. Håll i sprutan med sprutöppningen uppåt och kontrollera att sprutöppningen inte har täppts till.
4. Fäst sprutan vid sonden och håll sprutan i den ovannämnda positionen.
5. Skaka sprutan och vänd den med sprutöppningen neråt. Injicera omedelbart 5 – 10 ml in i sonden. Vänd upp sprutöppningen efter injektionen och skaka (sprutan måste hållas med sprutöppningen pekande uppåt för att undvika att öppningen täpps till)
6. Vänd sprutan med öppningen neråt och injicera omedelbart på nytt 5 – 10 ml i sonden. Upprepa den här proceduren tills sprutan är tom.
7. Fyll sprutan med 25 ml vatten och 5 ml luft och upprepa steg 5 vid behov, för att skölja ner kvarblivna rester i sprutan. För vissa sonder krävs 50 ml vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenien

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20mg: 44031
40mg: 44032

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2010-08-27
Datum för den senaste förnyelsen: 2014-10-25

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-17