

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazol NET 20 mg enterokapsel, hård

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård

Vit, ogenomskinlig kapselkropp och ljusgul, ogenomskinlig kapselhätta. Kapslarna innehåller vita till benvita magsaftresistenta pellets som kan ha en karakteristisk lukt. Kapselstorlek 3.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazol Net kapslar är avsedda 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 Net kapslar är avsedda 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 inte 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. Patienter kan själva kontrollera eventuella återkommande symtom med vid-behovsdoseringen 20 mg 1 gång dagligen. Patienter som behandlas med NSAID och har risk att utveckla mag- 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 i hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori* och
- förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori*
20 mg esomeprazol ges tillsammans med 1 g amoxicillin och 500 mg klaritromycin, två gånger dagligen i 7 dagar.

Vid kontinuerlig NSAID-behandling

- läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår: Normaldosen är 20 mg 1 gång dagligen. Behandlingstiden är 4-8 veckor.
- förebyggande behandling 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 40 mg två gånger dagligen. Doseringen bör sedan anpassas individuellt och behandlingen 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 esomeprazol inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

Pediatrisk population

Ungdomar från 12 års ålder

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- 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 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 12 år

Esomeprazol Net ska inte ges till barn yngre än 12 år, eftersom det inte finns någon data.

Administreringssätt

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

För patienter med sväljsvårigheter kan kapslarna öppnas och innehållet blandas i ett halvt glas vatten (ej kolsyrat). Inga andra vätskor får användas eftersom den magsaftresistent drageringen kan lösas upp. Rör om och drick vätskan med pelletterna omedelbart eller inom 5 minuter. Skölj ur glaset med ett halvt glas vatten och drick ur. Pelletterna får inte tuggas eller krossas.

För patienter som inte alls kan svälja, kan kapslarna öppnas och pelletsen blandas i icke kolsyrat vatten och ges via ventrikelsond. Det är viktigt att man har testat sprutans och sondens lämplighet. För

iordningsställande och administreringsanvisningar, se avsnitt 6.6.

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 som nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om patienten uppvisar något alarmerande symtom (t.ex. markant oavsiktlig viktninskning, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) samt om ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats skall 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) skall följas upp regelbundet.

Vid-behovsbehandling

Patienter, som ordinerats vid-behovsdosering, skall uppmanas ta kontakt med sin läkare om symtomens karaktär förändras. Vid förskrivning av esomeprazol för vid-behovsbehandling skall inverkan av interaktioner med andra läkemedel beaktas, eftersom plasmakoncentrationen av esomeprazol då kan fluktuera.

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 på 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 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.

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.

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 Net. 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 kombination av atazanavir med en protonpumpshämmare bedöms som oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir. En esomeprazol-dos på 20 mg bör inte överskridas.

Esomeprazol hämmar CYP2C19. När behandling med esomeprazol inleds eller avslutas bör risken för interaktioner med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. Interaktion mellan klopido­gre­l och esomeprazol har observerats (se avsnitt 4.5). Denna interaktions kliniska relevans är osäker. Som försiktighetsåtgärd bör esomeprazol och klopido­gre­l inte användas samtidigt.

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 nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), vilka kan vara livshotande och dödliga, har rapporterats i mycket sällsynta fall 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 omedelbart sättas ut vid tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och ytterligare medicinsk vård/noggrann övervakning ska tillhandahållas efter behov. Behandlingen ska inte återupptas till patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

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 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.

Esomeprazol Net innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per kapsel, dvs. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktion med andra läkemedel och andra former av interaktion

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 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 nelfinavir 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 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 tacrolimus. Förstärkt övervakning av takrolimuskoncentrationerna liksom njurfunktionen (kreatininclearance) bör ske, och doseringen av takrolimus justeras vid behov.

Läkemedel med pH-beroende absorption

Minskad intragastrisk surhetsgraden under behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare kan minska eller öka absorptionen av läkemedel vars absorption är beroende på pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorptionen av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol.

Samtidig behandling med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin hos friska personer ökade digoxins biotillgänglighet med 10 % (upp till 30 % hos två av tio personer). Digoxintoxicitet har rapporterats i sällsynta fall. Försiktighet bör dock iaktas när esomeprazol i hög dos ges till äldre patienter. Övervakning av digoxinbehandlingen bör då intensifieras.

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 %. För sakvinavir (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 för darunavir (med samtidig ritonavir) och amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för amprenavir (med och utan samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen för lopinavir (med samtidig ritonavir). På grund av liknande farmakodynamiska effekter och farmakokinetiska egenskaper hos omeprazol och esomeprazol rekommenderas inte samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir och samtidig administrering av esomeprazol

och nelfinavir är kontraindicerat.

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 m fl, 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-substratet diazepam.

Fenytoin

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och fenytoin resulterade i en 13 % ökning av lägsta plasmanivå av fenytoin hos patienter med epilepsi. Fenytoins plasmakoncentrationer 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. Given 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 totalexponering (AUC) och en 31% förlängning av halveringstiden 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 visade i en klinisk studie att koagulationstiden låg innanför det godkända området. Vid klinisk användning har dock isolerade fall av klinisk relevant förhöjning av INR rapporterats vid samtidig användning. Monitorering 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 effekter på amoxicillins eller kinidins farmakokinetik har påvisats.

Naproxen eller rofecoxib

Studier för utvärdering av samtidig administrering av esomeprazol och antingen naproxen eller rofecoxib visade inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner under korttidsanvändning.

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) för esomeprazol fördubblades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av exponeringen för esomeprazol. CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade AUC_τ 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 inducerar CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (t ex rifampicin och johannesört) kan ge upphov till minskade serumnivåer av esomeprazol genom att påskynda metaboliseringen 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 fetaltotoxicitet. 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 frekvenserna: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\,000$) och 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	Sömlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Dåsighet, parestesier, sömnhet
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstkorg 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 leverenzymmer
	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

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
	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 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 Överdoserering

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 Farmakodynamik

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel för syrerelaterade sjukdomar, protonpumpshämmare
ATC-kod: A02BC05

Esomeprazol är omeprazols S-isomer och hämmar syrasekretionen i magen genom en målstyrd verkningsmekanism. Den är en specifik hämmare av syrapumpen i parietalcellen. Både R- och S-isomeren för omeprazol har likartad farmakodynamisk aktivitet.

Verkningsmekanism

Esomeprazol är en svag bas som koncentreras och konverteras till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H^+K^+-ATP as, d.v.s. syrapumpen, och hämmar såväl basal som stimulerad syrasekretion.

Farmakodynamiska effekter

Effekten uppträder in inom en timme efter oral dosering av esomeprazol 20 mg och 40 mg. Vid upprepad administrering med 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen under 5 dagar minskas den maximala syraproduktionen efter pentagastrinstimulering med i genomsnitt 90 %, uppmätt 6-7 timmar efter dosering dag 5.

Efter oral dosering med 20 mg och 40 mg esomeprazol i 5 dagar till patienter

med symptomatisk GERD bibehölls intragastriskt pH över 4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar av en 24-timmarsperiod. Andelen patienter hos vilka ett intragastriskt pH över 4 bibehålls i minst 8, 12 och 16 timmar är för esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % respektive 24 %. Motsvarande för esomeprazol 40 mg är 97 %, 92 % respektive 56 %.

Genom att använda AUC som surrogatparameter för plasmakoncentration har ett samband mellan hämning av syrasekretion och exponering visats.

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

En veckas behandling med esomeprazol 20 mg två gånger dagligen och ändamålsenlig antibiotika ger framgångsrik eradikering av *H. pylori* hos ca 90 % av patienterna.

Efter en veckas eradikeringsbehandling finns inga behov av uppföljande monoterapi med antisekretoriska läkemedel för att uppnå effektiv sårhäkning och symptomfrihet vid okomplicerade duodenalsår.

I en randomiserad, dubbelblind, 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 %) till att få esomeprazol lösning för infusion (n=375) eller placebo (n=389). Efter endoskopisk hemostas fick patienterna antingen 80 mg esomeprazol som intravenös infusion under 30 minuter följt av 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. Trettio dagar efter 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 göra det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler (enterokromaffinceller), möjligen relaterat till de ökade serumgastrin-nivåerna, 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 magen 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 och säkerhet

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 med placebo som jämförelsesubstans, visade esomeprazol bättre effekt vid förebyggande av mag- och duodenalsår hos patienter som använde NSAID (åldern > 60 och/eller med tidigare sår), 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.

5.2 Farmakokinetik

Absorption

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför oralt i form av enteriskt täckta granulat. 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 absorptionen av esomeprazol men har ingen signifikant inverkan på esomeprazols effekt på surhetsgraden i magen.

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 ger upphov till bildningen av hydroxi- och desmetylmeteroliter av esomeprazol. Den återstående delen är beroende av en annan isoform, CYP3A4, som 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 administrering. Halveringstiden i plasma för elimination är cirka 1,3 timmar 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 ökar med upprepad administrering 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 personer 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.

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

Kön

Efter en singeldos på 40 mg esomeprazol är medelvärde för 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

Kliniska studier har inte utförts på patienter med nedsatt njurfunktion. 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 administrering av doserna 20 och 40 mg esomeprazol var totalexponeringen (AUC) och tiden för uppnåendet av maximal plasmakoncentration (t_{max}) hos ungdomar i åldrarna 12-18 år likvärdiga med resultaten för vuxna för båda esomeprazoldoserna.

5.3 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 råttor orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad syraproduktion, och ses hos råttor vid lång tids administrering av syrasekretionshämmare.

6. FARMACEUTISKA EGENSKAPER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll

Pelletkärna:

Karragenan

Mikrokristallin cellulosa

Mannitol

Natriumhydroxid

Natriumvätekarbonat

Isolerande hölje:

Polyvinylalkohol-PEG kopolymer
Natriumhydroxid
Talk
Titandioxid (E 171)
Kisel, kolloidal hydrerad

Syreresistent hölje

Metakrylsyra-eytlakrylatkopolymer (1:1, 30-procentig dispersion)
Trietylцитrat
Talk
Titandioxid (E 171).

Kapslar:

Kapsellock:

Gelatin
Titandioxid (E 171)
Järnoxid, gul (E 172)

Kapselkropp:

Gelatin
Titandioxid (E 171)

6.2 Blandbarhet

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut burken väl. Förvaras i originalförpackningen (blister). Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Plastburk av HDPE (polyeten med hög densitet) med torkmedelskapsel i polypropenlocket eller polyamid-aluminium-PVC-aluminium blister. Förpackningsstorlekar: 14, 28 och 56 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

Administrering via ventrikelsond

Pelletsen ska appliceras med hjälp av en ventrikelsond med en diameter på minst FR15 och med ett utlopp i sidled. Efter blandning med icke kolsyrat vatten måste pelletsen injiceras i ventrikelsonden omedelbart.

Administreringen via ventrikelesond bör inte ta längre tid än 5 minuter.

1. Öppna kapseln och töm ut pelletsen i lämplig spruta och fyll sprutan med cirka 25 ml vatten och cirka 5 ml luft. För vissa sonder krävs 50 ml vatten för att förhindra att pelletsen klumpar ihop sig och täpper till sonden.
2. Skaka omedelbart sprutan för att fördela pelletsen jämnt i lösningen.

3. Håll sprutan med spetsen uppåtriktad och kontrollera att inte spetsen täppts till.
4. Koppla sprutan med spetsen uppåtriktad till sonden.
5. Skaka sprutan och rikta spetsen nedåt. Injicera omedelbart 5-10 ml genom sonden. Vänd sprutan efter injektion uppåt och skaka (sprutan måste hållas med spetsen uppåtriktad för att undvika tilltäppning).
6. Vänd sprutan med spetsen nedåt och injicera omedelbart ytterligare 5-10 ml genom sonden. Upprepa proceduren tills sprutan är tom.
7. Dra upp 25 ml vatten och 5 ml luft och upprepa steg 5 om det behövs för att skölja bort eventuellt sediment som finns kvar i sprutan. För vissa sonder behövs 50 ml vatten.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Evolan Pharma AB
Box 120
182 12 Danderyd

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49326

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2013-11-29/2017-06-06

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-10-16