

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazol Pensa 20 mg enterokapslar, hårda

Esomeprazol Pensa 40 mg enterokapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

20 mg enterokapslar

1 kapsel innehåller 20 mg esomeprazol (som natriumsalt).

Hjälpämnen med känd effekt:

1 kapsel innehåller ca 20,0–22,9 mg sackaros.

40 mg enterokapslar

1 kapsel innehåller 40 mg esomeprazol (som natriumsalt).

Hjälpämnen med känd effekt:

1 kapsel innehåller ca 40,0–45,8 mg sackaros.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Enterokapsel, hård

20 mg enterokapslar

Kapsel med en ogenomskinlig ljusrosa överdel och nederdel, storlek 4 (ca 14 mm), märkt med "ES" på överdelen och "20" på nederdelen. Kapseln innehåller runda granulat.

40 mg enterokapslar

Kapsel med en ogenomskinlig rosa överdel och nederdel, storlek 2 (ca 18 mm), märkt med "ES" på överdelen och "40" på nederdelen. Kapseln innehåller runda granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazol Pensa enterokapslar är avsett för vuxna för:

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

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

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

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

Vid kontinuerlig behandling med NSAID

- läkning av magsår relaterade till NSAID-behandling.

- 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 Pensa enterokapslar är avsett för ungdomar från 12 års ålder för:

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

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

I kombination med antibiotika vid behandling av duodenalsår orsakat av *Helicobacter pylori*

4.2 Dosering och administreringssätt

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 av patienter med läkt esofagit för att förebygga återfall

20 mg 1 gång dagligen.

- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

20 mg 1 gång dagligen till patienter utan esofagit.

Om symtom kvarstår efter 4 veckor ska patienten utredas ytterligare. När symtomen försvunnit kan eventuella återkommande symtom kontrolleras med 20 mg 1 gång dagligen.

För vuxna kan en dosering på 20 mg 1 gång dagligen vid behov användas. Patienter som behandlas med NSAID och löper risk att utveckla mag- och tolvfingertarmssår rekommenderas inte att själva kontrollera eventuella återkommande symtom med vid-behovsdosering.

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

- läkning av sår på tolvfingertarmen som associeras med *Helicobacter pylori* och
- förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter infekterade med *Helicobacter pylori*.

20 mg Esomeprazol Pensa med 1 g amoxicillin och 500 mg klaritromycin, samtliga två gånger dagligen i 7 dagar.

Vid kontinuerlig behandling med NSAID

- läkning av magsår relaterade till NSAID-behandling

Normaldosen är 20 mg 1 gång dagligen. Behandlingen pågår 4–8 veckor.

- Förebyggande behandling av magsår och duodenalsår relaterade till NSAID 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 i 4 veckor efter inledande iv-behandling för att förebygga återkommande blödning av peptiska sår.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Den rekommenderade startdosen är 40 mg Esomeprazol Pensa 2 gånger dagligen. Därefter anpassas dosen individuellt och behandlingen ska fortsätta så länge det är kliniskt indicerat. Baserat på tillgängliga kliniska data kan de flesta patienter kontrolleras på doser mellan 80 mg och 160 mg esomeprazol dagligen. Vid doser över 80 mg dagligen ska dosen delas upp och ges två gånger dagligen.

Särskilda populationer

Nedsatt njurfunktion

Det krävs ingen dosanpassning för patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom erfarenheten är begränsad för patienter med svår njurinsufficiens ska dessa patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen dosanpassning för patienter med lindrigt till måttligt nedsatt leverfunktion. För patienter med allvarligt nedsatt leverfunktion får en maximal dos på 20 mg Esomeprazol Pensa inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Äldre

Det krävs ingen dosanpassning till äldre.

Pediatrik 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 av patienter med läkt esofagit för att förebygga återfall
20 mg 1 gång dagligen.
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)
20 mg 1 gång dagligen till patienter utan esofagit.
Om symtom kvarstår efter 4 veckor ska patienten utredas ytterligare. När symtomen försvunnit kan eventuella återkommande symtom kontrolleras med av 20 mg 1 gång dagligen.

Behandling av duodenalsår orsakat av Helicobacter pylori

Vid val av lämplig kombinationsbehandling ska hänsyn tas till officiella nationella, regionala och lokala riktlinjer för bakteriell resistens, behandlingstid (vanligtvis 7 dagar men ibland upp till 14 dagar), och lämplig användning av antibiotika. Behandlingen bör övervakas av specialist.

Doseringsrekommendation:

<u>Vikt</u>	<u>Dosering</u>
30–40 kg	Kombination med två antibiotika: Esomeprazol Pensa 20 mg, amoxicillin 750 mg och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt administreras samtidigt 2 gånger dagligen under en vecka.

> 40 kg	Kombination med två antibiotika: Esomeprazol Pensa 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg administreras samtidigt 2 gånger dagligen under en vecka.
---------	--

Barn under 12 år

Esomeprazol Pensa ska inte användas till barn under 12 år eftersom data saknas.

Administreringssätt

Kapslarna ska sväljas hela med vätska. Kapslarna får inte tuggas eller krossas. För patienter som har svårt att svälja kan kapslarna öppnas och innehållet hälls i ett halvt glas vatten utan kolsyra. Ingen annan vätska får användas, eftersom den magsaftresistenta drageringen kan lösas upp. Rör om och drick upp vätskan med granulaten direkt eller inom 30 minuter. Skölj glaset efter med ca ½ glas vatten för att få med alla granulaten. Granulaten får inte tuggas eller krossas.

För patienter som inte kan svälja kan innehållet i kapslarna fördelas i vatten utan kolsyra och administreras via en ventrikelsond. Det är viktigt sprutan och sonden som används är testade och visats vara lämpliga. För anvisningar om beredning och administrering, se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot esomeprazol, substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Esomeprazol ska inte administreras tillsammans med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om patienten uppvisar alarmerande symtom (t.ex. signifikant oavsiktlig viktnedgång, återkommande kräkningar, svårigheter att svälja, blodkräkning eller melena) och när magsår misstänks eller är konstaterat, måste malignitet uteslutas, eftersom behandling med esomeprazol kan lindra symtom och försena diagnos.

Långtidsbehandling

Patienter som långtidsbehandlas (särskilt de som behandlas i mer än ett år) ska kontrolleras regelbundet.

Vid-behovsbehandling

Patienter som ordinerats vid-behovsbehandling ska uppmanas att kontakta läkare om symtomens karaktär förändras.

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Vid behandling med esomeprazol för eradikering av *Helicobacter pylori* ska 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, t.ex. cisaprid.

Gastrointestinala infektioner

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till något ökad risk för gastrointestinala infektioner som *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. 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 Pensa. 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. Som försiktighetsåtgärd avråds samtidig behandling med esomeprazol och klopidoogrel.

Vid förskrivning av vid-behovsbehandling ska inverkan av interaktioner med andra läkemedel beaktas, eftersom plasmakoncentrationen av esomeprazol då kan fluktuera. Se avsnitt 4.5.

Sackaros

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

Natrium

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

Interferens i laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska esomeprazolbehandling tillfälligt avbrytas minst fem dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om CgA- och gastrinnivåerna inte återgått till referensområdet efter initial mätning, bör mätningarna upprepas 14 dagar efter avslutad protonpumpshämmande behandling.

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 CYP2C19.

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 försökspersoner resulterade i en påtagligt minskad exponering av atazanavir (cirka 75 % minskning i AUC, Cmax och Cmin). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för esomeprazols inverkan på exponeringen av atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg en gång dagligen) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska försökspersoner 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, Cmax och Cmin med 36–39 % och mean AUC, Cmax och Cmin 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 rapporterats öka 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 samt 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 pH-beroende absorption. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av läkemedel som ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorption av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av friska försökspersoner med esomeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av tio försökspersoner). Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet ska dock iakttas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

Läkemedel som metaboliseras via CYP2C19

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

Diazepam

Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol och diazepam ledde till 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. Plasmakoncentrationerna av fenytoin bör därför kontrolleras när behandling med esomeprazol påbörjas eller sätts ut.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg en gång dagligen) ökade C_{max} och AUC_τ för vorikonazol (ett CYP2C19-substrat) med 15 % respektive 41 %.

Cilostazol

Omeprazol såväl som esomeprazol fungerar som hämmare av CYP2C19. Given i doser om 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 29 % respektive 69 %.

Cisaprid

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och cisaprid till friska försökspersoner resulterade i en 32 % ökning av totalexponering (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden (t_{1/2}), men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QTc-intervallet, som observerats när cisaprid gavs i monoterapi, förlängdes inte ytterligare när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol (se även 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 terapeutiska riktnområdet. Efter introduktionen på marknaden har dock enstaka fall av klinisk relevant förhöjning av INR rapporterats vid samtidig användning av esomeprazol och warfarin. Uppföljning

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. Som försiktighetsåtgärd avråds samtidig behandling med klopidogrel.

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin och kinidin

Inga kliniskt relevanta interaktioner med amoxicillin eller kinidin har identifierats för esomeprazol.

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) av esomeprazol dubblerades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubblad exponering för esomeprazol. CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade AUC_τ för omeprazol med 280 %. Dosanpassning av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosanpassning av esomeprazol bör dock övervägas för patienter med gravt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling.

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (t.ex. 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 Pensa 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 iakttas 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-/neonataltoxicitet 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 om effekterna av esomeprazol hos nyfödda/spädbarn. Esomeprazol ska inte användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier med den racemiska blandningen av omeprazol peroral 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 rapporterats (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 klassificeras efter frekvens: mycket vanliga >1/10; vanliga ≥1/100, <1/10; mindre vanliga ≥1/1 000, <1/100; sällsynta ≥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 t.ex. feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perifert ödem

	Sällsynta	Hyponatremi
	Ej känd	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	Yrsel, parestesier, sömnhet
	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
	Ej känd	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjning av leverenzymmer
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos patienter med leversjukdom sedan tidigare
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag
	Sällsynta	Håravfall, ljuskänslighet
	Mycket sällsynta	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)
	Ej känd	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 vissa patienter kan njursvikt förekomma samtidigt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Allmän sjukdomskänsla, ökad svettning

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: 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. Singeldoser på 80 mg har tolererats väl. Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad plasmaproteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys. Som vid all annan överdosering ska behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder ska vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Syrahämmande medel, protonpumpshämmare
ATC-kod: A02B C05

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

Verkningsmekanism

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

Farmakodynamisk effekt

Peroral dosering med esomeprazol 20 mg och 40 mg ger hämning av syrasekretionen inom en timme. Vid upprepad administrering med 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen under 5 dagar 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, bibehålls intragastriskt pH över 4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar över en 24-timmarsperiod. Andelen patienter hos vilka ett intragastriskt pH över 4 bibehålls i minst 8, 12 respektive 16 timmar är för esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % respektive 24 %. Motsvarande för esomeprazol 40 mg är 97 %, 92 % respektive 56 %.

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

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

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

Vid behandling med syrasekretionshämmande läkemedel ökar serumgastrinnivåer som svar på den minskade syrasekretionen. Också CgA ökar på grund av minskad surhetsgrad i magen. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer.

Litteraturrapporter indikerar att behandling med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 och 14 dagar före CgA-mätning. Då kan falskt förhöjda CgA-nivåer, orsakat av protonpumpshämmande behandling, återgå inom referensområdet.

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 följd av uttalad hämning av syrasekretionen. De är godartade och synes vara reversibla.

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

Klinisk effekt

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

I två studier visade esomeprazol bättre effekt än placebo vid förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter (äldre än 60 och med eller utan tidigare ventrikel- och duodenalsår) som använder NSAID, inklusive COX-2-selektiva NSAID.

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. Inversion 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 esomeprazol är 50 % respektive 68 %.

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

Distribution

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

Metabolism

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

Eliminering

De farmakokinetiska parametrarna nedan gäller huvudsakligen individer med ett fungerande CYP2C19-enzym, så kallade snabba metaboliserare.

Total plasmaclearance är cirka 17 l/timme efter en singeldos och cirka 9 l/timme efter upprepad dosering. Eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 80 minuter efter upprepad dosering en gång dagligen. Vid dosering en gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering.

Esomeprazols huvudmetaboliter har ingen effekt på syrasekretionen. Närmare 80 % av en peroral dos av esomeprazol utsöndras som metaboliter i urinen, resterande i faeces. Mindre än 1 % av modersubstansen återfinns i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Esomeprazols farmakokinetik har studerats vid doser på upp till 40 mg två gånger dagligen. Ytan under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) ökar efter upprepad dosering av esomeprazol. Denna ökning är dosberoende och resulterar i en mer än dosproportionell ökning i AUC efter upprepad dosering. Detta tids- och dosberoende orsakas av en reduktion av såväl första-passage-metabolism som systemisk clearance av esomeprazol, sannolikt orsakad av en hämning av CYP2C19 av esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit.

Särskilda patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Ungefär $2,9 \pm 1,5$ % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa katalyseras metabolismen av esomeprazol förmodligen huvudsakligen via CYP3A4. Efter upprepad dosering med 40 mg esomeprazol en gång dagligen

var medelvärde för ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ca 100 % högre hos långsamma metaboliserare än hos individer som har ett fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). Genomsnittlig maximal plasmakoncentration ökade med ca 60 %. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Kön

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

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan försämrats. Metabolismen minskas hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan för esomeprazol. Därför bör en maximal dos av 20 mg inte överskridas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumulera vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

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

Äldre

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

Pediatrisk population

Ungdomar 12–18 år:

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Prekliniska data baserade 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 UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Sockersfärer (sackaros och majsstärkelse)

Metylcellulosa

Talk

Titandioxid (E171)

Glycerolmonostearat
Polysorbat 80
Natriumlaurilsulfat
Metakrylsyre-etylacrylat-kopolymer
Trietylcitrat

Kapselhölje:

Karragenan
Kaliumklorid
Röd järnoxid (E172)
Titandioxid (E171)
Hypromellos
Kapselmärkning (shellack, kaliumhydroxid och svart järnoxid (E172)).

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blister: 3 år

Burk: 2 år. Efter öppning av burken: 200 dagar.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

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

Burk: Förvaras vid högst 30 °C. Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

20 mg enterokapslar

Aluminium/aluminiumblister:

7, 14, 28, 30 och 56 kapslar

Vit ogenomskinlig burk av polyeten (PE) med torkmedel (kiselgel) och PE-lock med säkerhetsförslutning:

14, 28, 90, 100 och 500 kapslar

40 mg enterokapslar

Aluminium/aluminiumblister:

7, 14, 28, 30 och 56 kapslar

Vit ogenomskinlig burk av polyeten (PE) med torkmedel (kiselgel) och PE-lock med säkerhetsförslutning:

14, 28, 90, 100 och 500 kapslar

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Administrering via ventrikelsond

1. Tillsätt kapslens innehåll till 25 eller 50 ml vatten (för vissa sonder krävs 50 ml vatten för dispergering för att undvika att kornen täpper igen sonden). Rör om.
2. Dra upp suspensionen i en spruta och tillsätt ungefär 5 ml luft.

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

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Pensa Pharma AB
Norrlandsgatan 10
111 43 Stockholm

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 53522
40 mg: 53523

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2017-02-03/2021-12-22

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2022-09-16