

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Nexizol 10 mg granulat till oral enterosuspension i dospåse

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller: 10 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesium).

Hjälpämne(n) med känd effekt

En dospåse innehåller 4,1 mg sackaros och 2,9 g glukos.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Granulat till oral enterosuspension i dospåse

Ljusbula, friflytande granulat. Benvita till gulvita esomeprazolpellets och blekgula inaktiva granulat.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nexizol oral enterosuspension är primärt indicerad för:

Pediatrisk population

Barn i åldern 1–11 år

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

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

Barn över 4 år

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

Vuxna och ungdomar från 12 år

För indikationer hos patienter från 12 år refereras till enterotabletter innehållande esomeprazol.

Nexizol oral enterosuspension kan också användas av patienter som har svårt att svälja dispergerade enterotabletter innehållande esomeprazol.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Pediatriisk population

Barn 1–11 år med kroppsvikt ≥ 10 kg

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- *Behandling av endoskopiskt verifierad erosiv refluxesofagit*
 - kroppsvikt ≥ 10 kg – < 20 kg: 10 mg 1 gång dagligen i 8 veckor.
 - kroppsvikt ≥ 20 kg: 10 mg eller 20 mg 1 gång dagligen i 8 veckor.
- *Symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)*
10 mg 1 gång dagligen i upp till 8 veckor.

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

Barn över 4 år

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 kg	Kombination med två antibiotika: Nexizol 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg kroppsvikt och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.
30–40 kg	Kombination med två antibiotika: Nexizol 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: Nexizol 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.

Barn under 1 år

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

Vuxna och ungdomar från 12 år

Information om dosering för patienter från 12 års ålder finns i produktresuméer för esomeprazol enterotabletter.

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom erfarenheten är begränsad vid behandling av patienter med svårt nedsatt njurfunktion, ska sådana patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion. För patienter ≥ 12 år med svårt nedsatt leverfunktion ska en maximal dos på 20 mg esomeprazol inte överskridas. För barn 1–11 år med svårt nedsatt leverfunktion, ska en maximal dos på 10 mg inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

Administreringssätt

För en 10 mg dos ska innehållet från en 10 mg dospåse hällas i ett glas med 15 ml vatten. För en 20 mg dos ska innehållet från två 10 mg dospåsar hällas i ett glas med 30 ml vatten. Använd inte kolsyrat vatten. Rör om tills granulatet lösts upp och låt blandningen stå i ett par minuter tills den tjocknar. Rör om igen och drick upp vätskan inom 30 minuter. Granulatkornen får inte tuggas eller krossas. Skölj med 15 ml vatten för att få med alla granulatkorn.

För iordningställande och administreringsanvisningar till patienter med nasogastrisk sond eller magsond se avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

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

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

4.4 Varningar och försiktighet

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

Långtidsbehandling

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

Vid-behovsbehandling

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

Eradikering av *Helicobacter pylori*

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

Gastrointestinala infektioner

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

Absorption av vitamin B12

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

Hypomagnesemi

Svår 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 arytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. Hos de flesta patienter förbättrades hypomagnesemin 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) ska 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 (> 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 omedelbart och läkaren ska överväga att sätta ut esomeprazol. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Kombination med andra läkemedel

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

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

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

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

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

Patienter ska informeras om tecken och symtom på de svåra hudreaktionerna EM/SJS/TEN/DRESS och ska uppsöka läkare omedelbart när indikativa tecken och symtom observeras.

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

Behandlingen ska inte återupptas till patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

Sackaros och glukos

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

Interferens i laboratorietester

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

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 minskning i total 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 genomsnittligt nelfinavir AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ med 36–39 % och genomsnittligt AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 minskade med 75–92 %. På grund av liknande farmakodynamiska effekter och farmakokinetiska egenskaper 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 gastrisk pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorption av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av friska försökspersoner med esomeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av tio försökspersoner). Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet ska dock iakttas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

Läkemedel som metaboliseras av CYP2C19

Esomeprazol hämmar CYP2C19 som är det viktigaste enzymet i metabolismen av esomeprazol. När esomeprazol kombineras med andra läkemedel, som också metaboliseras via CYP2C19, t ex diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin, 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 en 45 % minskning av clearance av CYP2C19-substratet diazepam.

Fenytoin

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol 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_{τ} 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-overstudie 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 ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden ($t_{1/2}$) men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QTc-intervall, 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 riktnområde. Under klinisk användning har dock enstaka fall av klinisk relevant förhöjning av INR rapporterats vid samtidig användning. Övervakning rekommenderas när behandling med esomeprazol påbörjas eller sätts ut vid samtidig behandling med warfarin eller andra kumarinderivat.

Klopidogrel

Resultat från studier på friska försökspersoner har visat en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion mellan klopidogrel (300 mg laddningsdos/75 mg daglig underhållsdos) och esomeprazol (40 mg p.o. dagligen), vilket resulterade i minskad exponering för klopidogrels aktiva metabolit med i genomsnitt 40 %, och minskad maximal hämning av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 14 %.

När klopidogrel gavs tillsammans med en fast kombinationsdos av esomeprazol (20 mg) och acetylsalicylsyra (81 mg) i en studie på friska försökspersoner minskade exponeringen för klopidogrels aktiva metabolit med nästan 40 % jämfört med enbart klopidogrel. Den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner var dock densamma i klopidogrelgruppen och i gruppen som fått klopidogrel + fast kombination (esomeprazol + ASA).

Det har rapporterats motstridiga data både från observationsstudier och kliniska studier avseende de kliniska konsekvenserna av 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 på farmakokinetiken för 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_τ för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering av esomeprazol bör dock övervägas för patienter med svårt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling. Långtidsbehandling är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre, se avsnitt 4.1).

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkt 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 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 när esomeprazol förskrivs till gravida kvinnor.

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildningstoxicitet 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 vanliga) och dimsyn (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 för esomeprazol och efter godkännande för försäljning. Ingen av dessa har varit dosrelaterade. Biverkningarna klassificeras efter frekvens: mycket vanliga $\geq 1/10$; vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$; sällsynta $\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$; mycket sällsynta $< 1/10\ 000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perifert ödem
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4); svår hypomagnesemi kan korrelera med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också förknippas med hypokalemi.
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Svindel, parestesier, sömnhushet
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Sällsynta	Dimsyn

Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	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 leverenzymerna
	Sällsynta	Hepatit med eller utan guldsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag
	Sällsynta	Hårfall, fotosensitivitet
	Mycket sällsynta	Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	Ingen känd frekvens	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit, hos 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 till

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 matförlust. 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 symptomatisk och allmänt stödjande åtgärder ska 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 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 effekt inom en timme. 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 på dag 5.

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

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

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

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 behandlingen med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler, möjligen relaterat till de ökade serumgastrinnivåerna, har observerats hos både barn och vuxna under långtidsbehandling med esomeprazol. Fyndet anses vara utan klinisk betydelse.

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

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*.

Pediatriisk population

Pediatriisk GERD – 1 till 11 år

I en multicenterstudie med parallella studiegrupper, behandlades 109 pediatriiska patienter (1-11 år) med endoskopiskt verifierad GERD med esomeprazol en gång dagligen i upp till 8 veckor för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet. Dosering i förhållande till patientens vikt var enligt följande:

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

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

Patienterna undersöktes endoskopiskt med avseende på förekomst av erosiv esofagit. Femtiotre patienter hade erosiv esofagit vid studiestart. 45 patienter följdes upp med endoskopi. Hos 42 (93,3 %) av dessa var den erosiva esofagiten läkt (88,9 %) eller förbättrats (4,4 %) efter 8 veckors behandling.

GERD – 0 till 11 månaders ålder

I en placebokontrollerad studie (98 patienter, 1–11 månaders ålder) utvärderades effekt och säkerhet hos patienter med tecken och symtom på GERD. Esomeprazol 1 mg/kg gavs dagligen i 2 veckor (öppen fas) och 80 patienter inkluderades för ytterligare 4 veckor (dubbelblind utsättningsfas). Det var ingen signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo för primära effektmåttet; avbrytande av behandlingen på grund av förvärring av symtom.

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

Resultat från pediatriiska studier visar vidare att 0,5 mg/kg och 1,0 mg/kg esomeprazol för spädbarn som är < 1 månad respektive 1 till 11 månader gamla minskade medelprocentandelen av tiden med intraesofagealt pH < 4.

Säkerhetsprofilen liknade den som gäller för vuxna.

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 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför peroralt som magsaftresistenta granulatknorrar. 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 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 CYP2C19, som katalyserar bildningen av hydroxi- och desmetylmetylmetaboliterna 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. 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 2 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-enzymet av esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit.

Särskilda patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Ungefär $2,9 \pm 1,5$ % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa katalyseras metabolismen av esomeprazol förmodligen huvudsakligen via CYP3A4. Efter upprepad dosering med 40 mg esomeprazol 1 gång dagligen var medelvärdet för ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ca 100 % högre hos långsamma metaboliserare än hos individer som har ett fungerande CYP2C19-enzym (snabba metaboliserare). 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 1 gång dagligen. 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 svårt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan för esomeprazol. Därför bör en maximal dos av 20 mg inte överskridas hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumulera vid dosering 1 gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats. 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).

Pediatrisk population

Ungdomar 12–18 år:

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

Barn 1–11 år:

Efter upprepad dosering av 10 mg esomeprazol, var totalexponeringen (AUC) likvärdig hos samtliga 1–11-åriga och även likvärdig den totalexponering som setts med 20 mg dosen i gruppen ungdomar och vuxna.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Karcinogenstudier på råttor med racematet har visat 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. Inga nya eller oväntade toxicitetsreaktioner som inte setts hos vuxna djur observerades hos juvenila råttor och hundar efter administrering av esomeprazol i upp till 3 månader.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Esomeprazolgranulat:

Sockersfärer (sackaros/glukos och majsstärkelse)

Etylcellulosa (E462)

Magnesiumstearat

Povidon

Magnesiumoxid, lätt (E530)

Metakrylsyra-etylakrylatsampolymer (1:1)

Trietylцитrat (E1505)

Glycerolmonostearat

Polysorbat 80 (E433)

Talk (E553B)

Hjälpämnesgranulat:

Glukosmonohydrat

Xantangummi (E415)

Krospovidon

Järnoxid, gul (E172)

Hydroxipropylcellulosa (E463)

Citronsyramonohydrat (för pH-justering)

Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år

Används inom 30 minuter efter beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong innehållande 28, 30 eller 56 dospåsar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Dospåsar (innehållande granulat): Laminat bestående av tre lager: polyetentereftalat (PET), aluminium, lågdensitetspolyeten (LDPE) som skyddar granulatet mot fukt.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Administrering via nasogastrisk sond eller magsond

1. För en 10 mg dos, håll innehållet i en 10 mg dospåse i 15 ml vatten.
2. För en 20 mg dos, håll innehållet i två 10 mg dospåsar i 30 ml vatten.
3. Rör om.
4. Låt stå i några minuter tills blandningen tjocknar.
5. Rör om igen.
6. Dra upp enterosuspensionen i en spruta.
7. Injicera genom den enterala sonden, fransk storlek 6 eller större, in i magen inom 30 minuter efter beredning.
8. Fyll sprutan på nytt med 15 ml vatten för en 10 mg dos och 30 ml för en 20 mg dos.
9. Skaka sprutan och injicera, så att eventuellt återstående innehåll i den enterala sonden sköljs ur och når magen.

Överbliven enterosuspension ska kasseras.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63673

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-10-13

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-10-13