

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Ulcerex 20 mg enterokapslar, hårda

Ulcerex 40 mg enterokapslar, hårda

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Ulcerex 20 mg enterokapslar, hårda

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

Ulcerex 40 mg enterokapslar, hårda

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

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Enterokapsel, hård.

Ulcerex 20 mg enterokapslar, hårda

Vit, opak kapselunderdel och ljusgul, opak kapselöverdel. Kapslarna innehåller vita till benvita magsaftresistenta korn och kan ha en karakteristisk lukt. Kapselstorlek 3.

Ulcerex 40 mg enterokapslar, hårda

Vit, opak kapselunderdel och ljus orange, opak kapselöverdel. Kapslarna innehåller vita till benvita magsaftresistenta korn och kan ha en karakteristisk lukt. Kapselstorlek 1.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Ulcerex kapslar är indicerade för vuxna för:

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit
- långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

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

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

För patienter som kräver kontinuerlig NSAID-behandling

- läkning av magsår i samband med NSAID-behandling
- förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos högriskpatienter.

Fortsatt behandling efter inledd iv-behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår.

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Ulcerex kapslar är indicerade för ungdomar från 12 års ålder för:

Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

- behandling av erosiv refluxesofagit
- långtidsbehandling efter läkning för att förebygga återfall av esofagit
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD).

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

4.2 Dosering och administreringssätt

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 patienter 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. Vid-behovsdoseringen med 20 mg 1 gång dagligen kan användas, när det behövs. 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 samband med Helicobacter pylori och*
- *förebyggande av återfall av peptiska sår hos patienter med Helicobacter pylori-relaterade magsår*

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

För patienter som kräver kontinuerlig NSAID-behandling

- *Läkning av magsår i samband med NSAID-behandling*
Normaldosen är 20 mg 1 gång dagligen. Behandlingstiden är 4-8 veckor.
- *Förebyggande av mag- och duodenalsår i samband med NSAID-behandling hos högriskpatienter*
20 mg 1 gång dagligen.

Fortsatt behandling efter inledd iv-behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår

40 mg 1 gång dagligen under 4 veckor efter inledd iv- behandling för att förebygga reblödning av peptiska sår.

Behandling av Zollinger-Ellison syndrom

Den rekommenderade startdosen är esomeprazol 40 mg esomeprazol två gånger dagligen. Doseringen bör sedan anpassas individuellt och behandlingen fortsätta så länge det är kliniskt indicerat. Baserat på tillgängliga kliniska data kan flertalet 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 av patienter med allvarligt nedsatt njurfunktion är begränsad, 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 på 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)

- *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.

Behandling av duodenalsår orsakade av *Helicobacter pylori*

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

Rekommenderad dosering är:

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

Barn under 12 år

Ulcerex ska inte ges till barn under 12 år, eftersom data från sådan behandling saknas.

Administreringssätt

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

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

För patienter som inte kan svälja alls, kan kapslarna öppnas och pelletsen fördelas i icke-kolsyrat vatten och administreras via en ventrikelsond. Det är viktigt att sprutan och sonden som används är testade och visats vara lämpliga. Anvisningar om beredning och administrering av läkemedlet finns i 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 med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

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

Eradikering av *Helicobacter pylori*

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

Gastrointestinala infektioner

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

Absorption av vitamin B12

Liksom alla syrahämmande läkemedel kan esomeprazol minska upptaget av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta ska beaktas hos patienter med minskade kroppsdepåer eller riskfaktorer för försämrat upptag av vitamin B12 vid långtidsbehandling.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlas med protonpumpshämmare såsom esomeprazol i minst tre månader och i de flesta fall i minst ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi, såsom utmattningskramper, tetani, delirium, yrsel och ventrikulär arytmi, kan förekomma men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. Hos flertalet drabbade patienter förbättrades hypomagnesemin efter substitutionsbehandling med magnesium och utsättande av protonpumpshämmaren.

För patienter som förväntas få långtidsbehandling eller som tar protonpumpshämmare tillsammans

med digoxin eller läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör vårdpersonal överväga att mäta nivåerna av magnesium innan behandling med protonpumpshämmare inleds och regelbundet under behandlingen.

Risk för frakturer

Protonpumpshämmare kan leda till måttligt ökad risk för frakturer i höfter, handleder och ryggrad, särskilt om de används i hög dos och under lång tid (> 1 år) och särskilt hos äldre patienter eller vid förekomst av andra kända riskfaktorer. Observationsstudier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala frakturrisken med 10-40 %. En del av denna ökning kan bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ges adekvat behandling med vitamin D och kalcium.

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 vårdpersonalen ska överväga att sätta ut Ulcerex. 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 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 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. 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 esomeprazol för 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 eller 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 rådfråga läkare omedelbart när indikativa tecken och symtom observeras.

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 laborietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Ulcerex 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.

Ulcerex innehåller natrium

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik

Proteashämmare

Omeprazol har rapporterats interagera med några proteashämmare. Den kliniska betydelsen och mekanismerna bakom dessa rapporterade interaktioner är inte alltid kända. Ökat pH i magen under omeprazolbehandling kan förändra absorptionen av proteashämmarna. Andra möjliga interaktionsmekanismer är via hämning av CYP2C19.

För atazanavir och nelfinavir har minskade serumnivåer rapporterats när de getts tillsammans med omeprazol och samtidig administrering rekommenderas inte. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en påtaglig minskad exponering för atazanavir (cirka 75 % minskning av AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för omeprazols inverkan på exponeringen för 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 för atazanavir jämfört med exponeringen som observerats med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gång dagligen utan omeprazol 20 mg 1 gång dagligen. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) reducerade medelvärdena för AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ för nelfinavir med 36–39 % och medelvärdena för AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 minskade med 75–92 %. På grund av liknande farmakodynamiska effekter och farmakokinetiska egenskaper av omeprazol och esomeprazol rekommenderas inte samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir (se avsnitt 4.4) och samtidig administrering av esomeprazol och nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

För 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 av lopinavir (med samtidig ritonavir).

Metotrexat

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

Takrolimus

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

Läkemedel med pH-beroende absorption

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 såsom ketoconazol, itraconazol och erlotinib minska och absorptionen av digoxin öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av friska försökspersoner med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av tio försökspersoner). Digoxintoxicitet har rapporterats i sällsynta fall. Försiktighet ska dock 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 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 $_{\tau}$ för vorikonazol (ett CYP2C19-substrat) med 15 % respektive 41 %.

Cilostazol

Omeprazol, liksom esomeprazol, fungerar som hämmare av CYP2C19. Omeprazol som gavs i doser på 40 mg till friska försökspersoner i en cross-over-studie ökade C_{max} och AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 %, och för 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 den totala exponeringen (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden ($t_{1/2}$), men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QTc-intervallet, som observerats när cisaprid gavs i monoterapi, förlängdes inte ytterligare när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol (se 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 terapeutiskt riktområdet. Efter godkännande för försäljning har dock enstaka 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 peroralt dagligen) som resulterade i minskad exponering för klopidogrels aktiva metabolit med i genomsnitt 40 %, och i minskad maximal hämning av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 14 %.

I en studie på friska försökspersoner minskade exponeringen för klopidogrels aktiva metabolit med nästan 40 % när en fast doskombination av esomeprazol 20 mg + acetylsalicylsyra 81 mg gavs tillsammans med klopidogrel jämfört med när enbart klopidogrel gavs.

Dock var den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner densamma i klopidogrelgruppen som i gruppen med klopidogrel + kombinationen (esomeprazol + acetylsalicylsyra).

Motstridiga data avseende de kliniska konsekvenserna av denna farmakokinetiska/farmakodynamiska interaktion med esomeprazol när det gäller större kardiovaskulära händelser har rapporterats från både observationsstudier och kliniska studier. För säkerhets skull bör samtidig användning av esomeprazol och 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 är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (t ex rifampicin och johannesört) kan ge upphov till minskade serumnivåer av esomeprazol genom att öka metabolismen av esomeprazol.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna patienter.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data beträffande användning av esomeprazol under graviditet är otillräckliga. Epidemiologiska studier 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/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 för esomeprazol och efter marknadsföring. Ingen av dessa har befunnits vara dosrelaterade:

Biverkningarna klassificeras 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, t.ex. feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	mindre vanliga	perifert ödem
	sällsynta	hyponatremi
	ingen känd frekvens	hypomagnesemi (se avsnitt 4.4), allvarlig hypomagnesemi kan vara korrelerad med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar	mindre vanliga	insomni
	sällsynta	agitation, förvirring, depression
	mycket sällsynta	aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	vanliga	huvudvärk
	mindre vanliga	yrsel, parestesier, somnolens
	sällsynta	smakförändringar
Ögon	sällsynta	dimsyn
Öron och balansorgan	mindre vanliga	Svindel (vertigo)
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	sällsynta	bronkospasm
Mag-tarmkanalen	vanliga	buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkning, funduskörtelpolyper (godartade)
	mindre vanliga	muntorrhet
	sällsynta	stomatit, gastrointestinal candidiasis
	ingen känd frekvens	mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	mindre vanliga	förhöjning av leverenzymmer
	sällsynta	hepatit med eller utan gulsot
	mycket sällsynta	leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	mindre vanliga	dermatit, klåda, utslag, nässelfeber
	sällsynta	alopeci, fotosensitivitet
	mycket sällsynta	erytema multiforme, Stevens-

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		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	fraktur i höft, handled eller ryggrad (se avsnitt 4.4)
	sällsynta	artralgi, myalgi
	mycket sällsynta	muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	mycket sällsynta	interstitiell nefrit, hos somliga 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 svaghet. Engångsdoser på 80 mg esomeprazol har tolererats väl. Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad bundet till plasmaprotein och därför inte eliminerbart med dialys. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder skall vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel vid syrerelaterade symtom, 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⁺-ATPas, d.v.s. syrapumpen, och hämmar såväl basal som stimulerad syrasekretion.

Farmakodynamisk effekt

Effekten uppträder in inom en timme efter peroral dosering med esomeprazol 20 mg och 40 mg. Vid upprepade 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 peroral dosering med 20 mg och 40 mg esomeprazol i fem dagar till patienter med symtomatisk GERD bibehölls intragastriskt pH över 4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar av en 24-timmars period. Andelen patienter hos vilka ett intragastriskt pH över 4 bibehålls i minst 8, 12 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 fyra veckor och för ca 93 % efter åtta veckor.

En veckas behandling med esomeprazol 20 mg b.i.d. 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 sårlekning och symtomfrihet 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. 30 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 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 serumnivåerna av gastrin, har observerats hos både barn och vuxna vid långtidsbehandling med esomeprazol. Dessa fynd anses inte ha någon 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 mag-tarmkanalen. Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* och hos patienter som är 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 ventrikel- och duodenalsår hos patienter som använde NSAID (åldern > 60 och/eller med tidigare sår), inklusive COX-2-selektiva-NSAID.

Pediatrik population

I en studie av pediatrika GERD-patienter (< 1 till 17 år) som fick långtidsbehandling med protonpumpshämmare utvecklade 61 % av barnen lindrigare former av ECL-cellshyperplasi utan känd klinisk signifikans och utan utvecklande av atrofisk gastrit eller karcinoidtumörer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför peroralt som magsaftresistenta pellets. Konversion till *R*-isomeren *in vivo* är försumbar. 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 intragastriskt pH.

Distribution

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

Metabolism

Esomeprazol metaboliseras fullständigt via cytokrom P450-systemet (CYP). Huvuddelen av esomeprazols metabolism är beroende av det polymorfa CYP2C19, som ger upphov till bildningen av hydroxi- och desmetylmeterboliterna 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.

Esomeprazol elimineras fullständigt från plasma mellan doser och har ingen tendens till ackumulering vid administrering en gång dagligen.

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

Linjäritet/icke-linjäritet

Esomeprazols farmakokinetik har studerats vid doser på upp till 40 mg 2 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-passagemetabolism 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.

Kön

Efter en singeldos på 40 mg esomeprazol är medelvärdet 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 mg och 40 mg esomeprazol var totalexponeringen (AUC) och tiden för uppnåendet av maximal läkemedelsplasmakoncentration (t_{max}) hos ungdomar i åldrarna 12–18 år likvärdiga med resultaten för vuxna för båda esomeprazoldoserna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepad dosering, 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 råtta med racematet har visat ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln. Dessa effekter i magsäcken hos råtta orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad magsyraproduktion och ses hos råtta efter långtidsbehandling med magsyrasekretionshämmare.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kapselinnehåll:

Pelletkärna:

Kappa-Karragenan Ph.Eur

Mikrokristallin cellulosa
Mannitol
Natriumhydroxid
Natriumvätekarbonat

Isolerande hölje:

Polyvinylalkohol-PEG kopolymer
Natriumhydroxid
Talk
Titandioxid (E171)
Kiseldioxid, kolloidal hydratiserad

Syreresistent hölje:

Metakrylsyra-eytlakrylatsampolymer (1:1) dispersion 30 procent
Trietylцитrat
Talk
Titandioxid (E171).

Kapslar:

Ulcerex 20 mg enterokapslar, hårda:

Kapselöverdel:

Gelatin
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)

Kapselunderdel:

Gelatin
Titandioxid (E171)

Ulcerex 40 mg enterokapslar, hårda:

Kapselöverdel:

Gelatin
Järnoxid, röd (E172)
Titandioxid (E171)
Järnoxid, gul (E172)

Kapselunderdel:

Gelatin
Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 25 °C.
Tillslut burken väl för att skydda mot fukt. 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:

Blister

Ulcerox 20 mg enterokapslar, hårda

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 kapslar

Ulcerox 40 mg enterokapslar, hårda

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 kapslar

Plastburk av HDPE

Ulcerox 20 mg enterokapslar, hårda

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 kapslar

Ulcerox 40 mg enterokapslar, hårda

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 och 100 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:

Pellets ska administreras med hjälp av en magsond med en diameter på minst FR15 och med en sidoutgång.

Efter blandning i icke-kolsyrat vatten måste pelletsen injiceras omedelbart.

Administration via magsond får inte ta längre än 5 minuter.

1. Öppna kapseln och töm pelletsen i en lämplig spruta och fyll sprutan med ungefär 25 ml vatten och ungefär 5 ml luft. För vissa sonder krävs 50 ml vatten för dispergering, för att undvika att kornen täpper igen sonden.
2. Skaka sprutan omedelbart, så att pelletsen dispergeras jämnt i suspensionen.
3. Håll sprutan med spetsen uppåtriktad och kontrollera att inte spetsen täppts till.
4. Fäst sprutan vid sonden och håll sprutan i den ovannämnda positionen.
5. 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).
6. Vänd sprutan med spetsen nedåt och injicera omedelbart ytterligare 5–10 ml genom sonden. Upprepa proceduren tills sprutan har tömts.
7. Dra upp 25 ml vatten och 5 ml luft och upprepa steg 5 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

Oresund Pharma ApS

Orient Plads 1

2150 Nordhavn

Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

20 mg: 44467
40 mg: 44468

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2012-11-08

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-17