

2. september 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Dansiglat, enterotabletter**

**0. D.SP.NR.**

 29088

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Dansiglat

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

20 mg

Hver enterotablet indeholder 20 mg esomeprazol (svarende til 21,75 mg esomeprazol-magnesiumdihydrat).

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder højest 5,65 mg saccharose.

 40 mg

Hver enterotablet indeholder 40 mg esomeprazol (svarende til 43,5 mg esomeprazol-magnesiumdihydrat).

 Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på: Hver tablet indeholder højest 11,3 mg saccharose.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Enterotabletter

20 mg

Lyserød, ellipseformet, bikonveks, filmovertrukket enterotablet, 6,55×13,6 mm.

40 mg

Pink, ellipseformet, bikonveks, filmovertrukket enterotablet, 8,2×17 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

**Dansiglat enterotabletter 20 mg er hos voksne indiceret til**

Gastroesofageal reflukssygdom (GERD):

- behandling af erosiv refluksesofagitis.

- langtidsbehandling af patienter med helet esofagitis som recidivprofylakse.

- symptomatisk behandling af gastroesofageal reflukssygdom (GERD).

 I kombination med passende antibiotikabehandling til eradikation af *Helicobacter pylori* og:

- heling af *Helicobacter pylori*-associeret ulcus duodeni og

- recidivprofylakse hos ulcus patienter med *Helicobacter pylori-*asssocieret ulcus

 Patienter med behov for fortsat NSAID-behandling:

- heling af ulcus ventriculi associeret med NSAID-behandling.

**-** forebyggelse af ulcus ventriculi og ulcus duodeni associeret med NSAID-behandling hos risikopatienter

 Behandling af Zollinger-Ellisons syndrom.

**Dansiglat enterotabletter 20 mg er hos unge fra 12 år indiceret til**

 Gastroesofageal reflukssygdom (GERD):

* behandling af erosiv refluksesofagitis.
* langtidsbehandling af patienter med helet esofagitis som recidivprofylakse.
* symptomatisk behandling af gastroesofageal reflukssygdom (GERD).

 I kombination med antibiotika til behandling af ulcus duodeni, forårsaget af *Helicobacter pylori.*

 **Dansiglat enterotabletter 40 mg er hos voksne indiceret til**

Gastroesofageal reflukssygdom (GERD):

- behandling af erosiv refluksesofagitis.

 Opfølgende behandling efter indledende intravenøs behandling for at forebygge gentagne blødninger fra peptisk ulcus.

 Behandling af Zollinger-Ellisons syndrom.

**Dansiglat enterotabletter 40 mg er hos unge fra 12 år indiceret til**

Gastroesofageal reflukssygdom (GERD)

- behandling af erosiv refluksesofagitis.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dansiglat enterotabletter 20 mg**

 **Administration**

 Tabletterne skal synkes hele sammen med væske. Tabletterne bør ikke tygges eller knuses.

 For patienter, der har svært ved at synke, kan tabletterne også opslæmmes i et halvt glas vand uden kuldioxid. Der bør ikke anvendes nogen anden væske, da det gastro-resistente overtræk kan blive opløst. Omrør til tabletterne er gået i opløsning og drik væsken med pellets straks eller inden for 30 minutter. Skyl glasset med et halvt glas vand og drik det. Pellets må ikke tygges eller knuses.

 Til patienter der ikke kan synke, kan tabletterne opløses i vand uden kuldioxid og administreres gennem en ernæringssonde. Det er vigtigt, at den udvalgte sprøjte og sondes egnethed er testet grundigt. Se pkt. 6.6 vedrørende forberedelse og administration.

 **Dosering**

*Voksne og unge fra 12 år*

 Gastroesofageal reflukssygdom (GERD)

- Behandling af erosiv refluksesofagitis
40 mg esomeprazol en gang daglig i 4 uger.

Hos patienter, hvor esofagitten ikke er helet eller som har vedvarende symptomer, tilrådes yderligere en 4 ugers behandling.

- Langtidsbehandling af patienter med helet esofagitis som recidivprofylakse

 20 mg esomeprazol en gang daglig.

* Symptomatisk behandling af gastroesofageal reflukssygdom (GERD)
20 mg esomeprazol en gang daglig til patienter uden esofagitis. Er symptomkontrol ikke opnået efter 4 uger, bør patienten undersøges yderligere. Når symptomerne er væk, kan efterfølgende symptomer kontrolleres ved at tage 20 mg en gang daglig. Voksne kan tage 20 mg en gang daglig efter behov, hvis det er nødvendigt. Til NSAID-behandlede patienter, med risiko for udvikling af ulcus ventriculi og ulcus duodeni, kan det ikke anbefales at anvende dosering efter behov til efterfølgende symptombehandling.

*Voksne*

Kombination med passende antibiotikabehandlinger til eradikation af *Helicobacter pylori* og

- heling af *Helicobacter pylori-*associeret duodenal ulcus og

- recidivprofylakse hos ulcus patienter med *Helicobacter pylori-*asssocieret ulcus

 20 mg esomeprazol sammen med 1 g amoxicillin og 500 mg clarithromycin, alle to gange daglig i 7 dage.

Patienter med behov for fortsat NSAID-behandling

Heling af ulcus ventriculi associeret med NSAID-behandling: Sædvanlig dosis er 20 mg esomeprazol en gang daglig. Behandlingsperioden er 4-8 uger.

Forebyggelse af ulcus ventriculi og ulcus duodeni associeret med NSAID-behandling, hos risiko-patienter: 20 mg esomeprazol en gang daglig.

Behandling af Zollinger-Ellisons syndrom

Den anbefalede initialdosis er 40 mg esomeprazol to gange daglig. Dosis bør derefter justeres individuelt og behandlingen fortsættes så længe som det er klinisk indiceret. På baggrund af de tilgængelige kliniske data, kan størsteparten af patienterne kontrolleres på doser mellem 80-160 mg esomeprazol daglig. Ved doser højere end 80 mg daglig, bør dosis deles og gives 2 gange daglig.

*Unge fra 12 år*

Behandling af ulcus duodeni, forårsaget af *Helicobacter pylori*

Ved valg af passende kombinationsbehandling bør der tages hensyn til officielle nationale, regionale og lokale retningslinjer vedrørende bakterieresistens, varighed af behandling (sædvanligvis 7 dage, men undertiden op til 14 dage) og passende brug af antibakterielle midler. En specialist bør føre tilsyn med behandlingen.

Den anbefalede dosering er:

|  |  |
| --- | --- |
| **Vægt** | **Dosering** |
| 30-40 kg | Kombination med to antibiotika: Esomeprazol 20 mg sammen med amoxicillin 750 mg og clarithromycin 7,5 mg/kg kropsvægt administreres alle samtidigt 2 gange daglig i 1 uge. |
| > 40 kg | Kombination med to antibiotika: Esomeprazol 20 mg sammen med amoxicillin 1 g og clarithromycin 500 mg administreres alle samtidigt 2 gange daglig i 1 uge. |

*Pædiatrisk population*

Dansiglat enterotabletter 20 mg bør ikke anvendes til børn under 12 år.

Mere velegnede lægemiddelformuleringer af esomeprazol kan være tilgængelige.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. På grund af begrænset erfaring hos patienter med svær nyreinsufficiens bør disse behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens.
Hos patienter med svær leverinsufficiens bør en dosis på maksimalt 20 mg esomeprazol ikke overskrides (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering hos ældre.

**Dansiglat enterotabletter 40 mg**

**Administration**

Tabletterne skal synkes hele sammen med væske. Tabletterne bør ikke tygges eller knuses.

For patienter, der har svært ved at synke, kan tabletterne også opslæmmes i et halvt glas vand uden kuldioxid. Der bør ikke anvendes nogen anden væske, da det gastro-resistente overtræk kan blive opløst. Omrør til tabletterne er gået i opløsning og drik væsken med pellets straks eller inden for 30 minutter. Skyl glasset med et halvt glas vand og drik det. Pellets må ikke tygges eller knuses.

Til patienter der ikke kan synke, kan tabletterne opløses i vand uden kuldioxid og administreres gennem en ernæringssonde. Det er vigtigt, at den udvalgte sprøjte og sondes egnethed er testet grundigt. Se pkt. 6.6 vedrørende forberedelse og administration.

**Dosering**

*Voksne og unge fra 12 år*

Gastroesofageal reflukssygdom (GERD)

- Behandling af erosiv refluksesofagitis

40 mg esomeprazol en gang daglig i 4 uger.

Hos patienter, hvor esofagitten ikke er helet eller som har vedvarende symptomer, tilrådes yderligere en 4 ugers behandling.

*Voksne*

Opfølgende behandling efter indledende intravenøs behandling for at forebygge gentagne blødninger fra peptisk ulcus

40 mg esomeprazol en gang daglig i 4 uger efter indledende intravenøs behandling for at forebygge gentagne blødninger fra peptisk ulcus.

Behandling af Zollinger-Ellisons syndrom

Den anbefalede initialdosis er 40 mg esomeprazol to gange daglig. Dosis bør derefter justeres individuelt og behandlingen fortsættes så længe som det er klinisk indiceret. På baggrund af de tilgængelige kliniske data, kan størsteparten af patienterne kontrolleres på doser mellem 80-160 mg esomeprazol daglig. Ved doser højere end 80 mg daglig, bør dosis deles og gives 2 gange daglig.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion. På grund af begrænset erfaring hos patienter med svær nyreinsufficiens bør disse behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens.
Hos patienter med svær leverinsufficiens bør en dosis på maksimalt 20 mg esomeprazol ikke overskrides (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering hos ældre.

*Pædiatrisk population*

Dansiglat enterotabletter 40 mg bør ikke anvendes til børn under 12 år, da der ikke er tilgængelige data.

**4.3 Kontraindikationer**

 Overfølsomhed over for esomeprazol, substituerede benzimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Esomeprazol bør ikke administreres sammen med nelfinavir (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Ved enhver form for advarselssymptomer (f.eks. større utilsigtet vægttab, gentagne opkastninger, dysfagi, hæmatemesis eller melæna), og ved formodet eller eksisterende ulcus ventriculi, skal en malign lidelse udelukkes, da behandlingen med esomeprazol kan lindre symptomerne og forsinke diagnosen.

Patienter i langtidsbehandling (i særdeleshed de, der er i behandling i mere end et år) bør monitoreres regelmæssigt.

Patienter, som behandles efter behov, bør vejledes om at kontakte lægen, hvis deres symptomer ændrer karakter. Ved ordination af esomeprazol til behandling efter behov bør indvirkningen på interaktion med andre lægemidler tages i betragtning på grund af de svingende koncentrationer af esomeprazol i plasma. Se pkt. 4.5.

Ved ordination af esomeprazol til eradikation af *Helicobacter pylori* bør mulige lægemiddelinteraktioner for alle stofferne i tripelbehandlingen tages i betragtning.

Clarithromycin er en potent hæmmer af CYP3A4, og derfor skal både kontraindikationer og interaktioner med clarithromycin tages i betragtning, når tripelbehandling anvendes hos patienter, som samtidigt anvender andre lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4, f.eks. cisaprid.

Behandling med protonpumpehæmmere kan medføre en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner såsom Salmonella og Campylobacter(se pkt. 5.1).

Samtidig administration af esomeprazol og atazanavir kan ikke anbefales (se pkt. 4.5). Hvis kombinationen af atazanavir med en protonpumpehæmmer vurderes at være uundgåelig, anbefales tæt klinisk overvågning i kombination med øgning af atazanavir dosis til 400 mg med 100 mg ritonavir; en dosis på 20 mg esomeprazol bør ikke overskrides.

Som alle syreblokerende lægemidler kan esomeprazol nedsætte absorptionen af B12-vitamin (cyanocobalamin) på grund af hypo- eller achlorhydri. Der skal tages højde for dette hos patienter med nedsat kropsdepot eller risikofaktorer for nedsat vitamin B12-absorption ved langtidsbehandling.

Esomeprazol er en CYP2C19-hæmmer. Når behandlingen med esomeprazol indledes eller afsluttes, skal muligheden for interaktion med lægemidler, der metaboliseres via CYP2C19, overvejes. Der er blevet observeret interaktion mellem clopidogrel og esomeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevans af denne interaktion er ukendt. Som en sikkerhedsforanstaltning må samtidig behandling med esomeprazol og clopidogrel frarådes.

Alvorlig hypomagnesiæmi har været rapporteret hos patienter behandlet med protonpumpehæmmere (PPI’er), såsom esomeprazol, i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi som træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi kan forekomme, men kan begynde snigende og kan blive overset. Tilstanden forbedres hos de fleste patienter efter magnesiumerstatning og seponering af PPI. Det bør overvejes at måle serum-magnesium før behandling med PPI påbegyndes og regelmæssigt under behandlingen hos patienter, der forventes at være i langvarig behandling eller tager PPI’er samtidigt med digoxin eller andre lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika).

Protonpumpehæmmere kan i beskeden grad øge risikoen for fraktur af hofte, håndled og ryg, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer, især hvis de bruges i høje doser og over lange behandlingsperioder (>1 år). Observationsstudier antyder, at protonpumpehæmmere kan øge den overordnede risiko for fraktur med 10-40 %. Noget af denne øgning kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose bør modtage behandling i henhold til gældende kliniske vejledninger, og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

Interferens med laboratorieprøver

Forhøjet chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør Dansiglat seponeres mindst 5 dage inden måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis indholdet af CgA og gastrin ikke er returneret til referenceområdet ved den første måling, bør målingen gentages 14 dage efter seponering af protonpumpehæmmeren.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehæmmere er forbundet med meget sjældne tilfælde af SCLE. Hvis sådanne hudreaktioner optræder, navnlig på hudområder udsat for sol, og er ledsaget af artralgi, bør patienten straks søge læge, og lægen bør overveje at seponere Dansiglat. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

Dette lægemiddel indeholder saccharose. Bør ikke anvendes til patienter med sjælden arvelig fructoseintolerans, glucose-galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

 Der er kun udført interaktionsundersøgelser på voksne.

Esomeprazols virkning på andre lægemidlers farmakokinetik

*Lægemidler med pH-afhængig absorption*

Under behandling med esomeprazol og andre protonpumpehæmmere (PPI’er) kan den nedsatte pH i ventriklen øge eller mindske absorptionen af lægemidler, hvis absorption påvirkes af pH i ventriklen. Ligesom andre lægemidler, der nedsætter surhedsgraden i ventriklen, kan absorptionen af lægemidler såsom ketoconazol, itraconazol og erlotinab mindskes, og absorptionen af digoxin kan øges under behandling med esomeprazol. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoxin hos raske forsøgspersoner, øgede digoxins biotilgængelighed med 10 % (op til 30 % hos to ud af ti forsøgspersoner). Digoxintoksicitet er sjældent blevet rapporteret. Der skal dog udvises forsigtighed, når esomeprazol gives i høje doser til ældre patienter. Terapeutisk lægemiddelmonitorering af digoxin skal derefter sikres.

Der har været rapporteret om interaktion mellem omeprazol og nogle proteaseinhibitorer. Den kliniske betydning og mekanismerne bag disse rapporterede interaktioner kendes ikke altid. Øget gastrisk pH under omeprazolbehandling kan ændre absorptionen af proteaseinhibitorerne. Andre mulige interaktionsmekanismer er via hæmning af CYP 2C19. For atazanavir og nelfinavir har der været rapporteret om nedsatte serumværdier ved samtidig administration med omeprazol, hvorfor samtidig administration ikke kan anbefales. Samtidig administration af omeprazol (40 mg en gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg hos raske frivillige resulterede i en betydelig reduktion i eksponeringen for atazanavir (ca. 75 % fald i AUC, Cmax og Cmin).

Øgning af atazanavirdosis til 400 mg kompenserede ikke for indvirkningen af omeprazol på atazanavir-eksponeringen. Samtidig administration af omeprazol (20 mg qd) og atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til raske frivillige resulterede i et fald i eksponeringen af atazanavir på ca. 30 % sammenlignet med den observerede eksponering med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg qd uden omeprazol 20 mg qd. Samtidig administration af omeprazol (40 mg qd) reducerede middel nelfinavir AUC, Cmax og Cmin med 36-39 %, og middel AUC, Cmax og Cmin for den farmakologisk aktive metabolit M8 blev reduceret med 75-92 %.

For saquinavir (med samtidig administration af ritonavir) har der været rapporteret om øget serumværdier (80-100 %) under samtidig behandling med omeprazol (40 mg qd).

Behandling med omeprazol 20 mg qd havde ingen effekt på eksponeringen af darunavir (med samtidig administration af ritonavir) og amprenavir (med samtidig administration af ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg qd havde ingen effekt på eksponeringen af amprenavir (med eller uden samtidig administration af ritonavir).

Behandling med omeprazol 40 mg qd havde ingen effekt på eksponeringen af lopinavir (med samtidig administration af ritonavir). På grund af lignende farmakodynamiske effekter og farmakokinetiske egenskaber for omeprazol og esomeprazol, kan samtidig administration af esomeprazol og atazanavir ikke anbefales og samtidig administration af esomeprazol og nelfinavir er kontraindiceret.

*Lægemidler, der metaboliseres via CYP2C19*

Esomeprazol hæmmer CYP2C19, det vigtigste enzym i metabolismen af esomeprazol. Når esomeprazol derfor kombineres med lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19, f.eks. diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin etc., kan plasmakoncentrationen af disse lægemidler derfor øges, og det kan være nødvendigt med en dosisreduktion. Dette bør overvejes, især når esomeprazol ordineres til behandling efter behov. Samtidig administration af 30 mg esomeprazol medførte et fald på 45 % i clearance af CYP2C19-substratet diazepam. Samtidig administration af 40 mg esomeprazol medførte en stigning på 13 % i det laveste plasmaniveau af phenytoin hos epilepsipatienter. Det anbefales at monitorere plasmakoncentrationerne af phenytoin, når behandling med esomeprazol påbegyndes eller afsluttes. Omeprazol (40 mg en gang daglig) øger voriconazol (et CYP2C19-substrat) Cmax og AUCτ med henholdsvis 15 % og 41 %.

I et klinisk forsøg viste en samtidig administration af 40 mg esomeprazol til patienter i warfarinbehandling, at koagulationstider lå inden for det accepterede interval. Efter markedsføring er der dog rapporteret få isolerede tilfælde af klinisk signifikant øget INR under samtidig behandling. Monitorering anbefales ved initiering og afslutning af samtidig esomeprazolbehandling under behandling med warfarin eller andre coumarinderivater.

Omeprazol og ligeledes esomeprazol er begge inhibitorer af CYP2C19. Omeprazol givet i doser på 40 mg til raske frivillige i et crossoverstudie forøgede Cmax og AUC for cilostazol på hhv. 18 % og 26 % og en af dens aktive metabolitter med hhv. 29 % og 69 %.

Hos raske frivillige medførte samtidig administration af cisaprid og 40 mg esomeprazol en stigning på 32 % i arealet under plasma-koncentrations-tidskurven (AUC) og en forlængelse af eliminationshalveringstiden (t½) på 31 %, men der sås ingen signifikant stigning i cisaprids maksimale plasmaniveau. Det let forlængede QTc-interval, som blev observeret efter administration af cisaprid alene, var ikke yderligere forlænget, når cisaprid blev givet i kombination med esomeprazol (se også pkt. 4.4).

Det er vist, at esomeprazol ikke har klinisk relevante indvirkninger på amoxicillins eller quinidins farmakokinetik.

Korttidsstudier, der evaluerede samtidig administration af esomeprazol og enten naproxen eller rofecoxib, viste ikke nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner.

Resultater fra studier med raske forsøgspersoner har vist en farmakokinetisk (PK)/ farmakodynamisk (PD) interaktion mellem clopidogrel (300 mg loading-dosis/75 mg daglig vedligeholdelsesdosis) og esomeprazol (40 mg p.o. daglig), som medførte nedsat eksponering for clopidogrels aktive metabolit med gennemsnitligt 40 % og nedsat maksimal hæmning af (ADP-induceret) trombocytaggregation med gennemsnitligt 14 %.

Da clopidogrel blev givet sammen med en fast dosiskombination af esomeprazol
20 mg + ASA 81 mg sammenlignet med clopidogrel alene i et studie med raske forsøgspersoner, var der et næsten 40 % fald i eksponeringen for clopidogrels aktive metabolit. De maksimale hæmningsniveauer af (ADP-induceret) trombocytaggregation hos disse forsøgspersoner var imidlertid de samme i produktgrupperne med clopidogrel og med clopidogrel + kombineret esomeprazol + ASA.

Inkonsistente data for de kliniske virkninger af esomeprazols PK/PD-interaktion, hvad angår større hjerte-karhændelser, er blevet indberettet fra både observationsstudier og kliniske studier. Som forsigtighedsregel bør samtidig brug af clopidogrel frarådes.

*Ukendt mekanisme*

Der har været indberetninger om, at samtidig administration af esomeprazol har forøget serumkoncentrationen af tacrolimus.

Hos nogle patienter er der rapporteret stigninger i methotrexatværdier ved samtidig indgift med PPI’er. Ved administration af methotrexat i høj dosis kan det overvejes at seponere esomeprazol midlertidigt.

Andre lægemidlers virkning på esomeprazols farmakokinetik

Esomeprazol metaboliseres af CYP2C19 og CYP3A4. Samtidig administration af esome-prazol og en CYP3A4-hæmmer, clarithromycin (500 mg 2 gang daglig), resulterede i en fordobling af esomeprazols eksponering (AUC). Samtidig administration af esomeprazol og en kombineret hæmmer af CYP2C19 og CYP3A4 kan resultere i mere end en fordobling af esomeprazol-eksponeringen. Voriconazol, som hæmmer CYP2C19 og CYP3A4, forøgede omeprazols AUCτ med 280 %. En dosistilpasning af esomeprazol er normalt ikke nødvendig i nogle af disse situationer. En dosistilpasning bør dog overvejes hos patienter med alvorligt nedsat leverfunktion, og hvis langtidsbehandling er indiceret.

Lægemidler, der vides at inducere CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (såsom rifampicin og perikum), kan medføre lavere serumniveauer af esomeprazol ved at øge metabolismen af esomeprazol.

**4.6 Graviditet og amning**

 Graviditet
Kliniske data for esomeprazol i forbindelse med eksponering under graviditeter er utilstrækkelige. I epidemiologiske undersøgelser viser data fra eksponering under et større antal af graviditeter ingen misdannelser eller føtotoksisk virkning ved anvendelse af racemisk omeprazol. Dyrestudier med esomeprazol indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til embryonal/føtal udvikling. Dyrestudier med den racemiske blanding indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, fødsel eller postnatal udvikling. Forsigtighed bør udvises ved ordination til gravide kvinder.

Amning
Det vides ikke, om esomeprazol udskilles i modermælk. Der er ikke udført studier på ammende kvinder. Derfor bør Dansiglat ikke anvendes under amning.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke observeret nogen påvirkninger.

**4.8 Bivirkninger**

 Følgende bivirkninger er påvist eller er anset som mulige i esomeprazols kliniske forsøgsprogram og efter markedsføring. Ingen af disse var dosisafhængige.

Bivirkningerne er opdelt efter frekvenser (meget almindelig (≥1/10, almindelig (≥1/100 til <1/10, ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100, sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000, meget sjælden (<1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Leukopeni, thrombocytopeni |
| Meget sjælden  | Agranulocytose, pancytopeni |
| Immunsystemet | Sjælden | Overfølsomhedsreaktioner, f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaktion/shock |
| Metabolisme og ernæring | Ikke almindelig | Perifert ødem |
| Sjælden | Hyponatriæmi |
| Ikke kendt | Hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4), alvorlig hypomagnesiæmi kan korrelere med hypocalcæmi.Hypomagnesiæmi kan også være forbundet med hypokaliæmi. |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Søvnløshed |
| Sjælden | Agitation, konfusion, depression |
| Meget sjælden | Aggression, hallucinationer |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Svimmelhed, paræstesier, søvnighed |
| Sjælden | Smagsforstyrrelser |
| Øjne | Sjælden | Uklart syn |
| Øre og labyrint  | Ikke almindelig | Vertigo |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden | Bronchospasmer |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Abdominale smerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme/opkastning, benigne gastriske polypper |
| Ikke almindelig | Mundtørhed |
| Sjælden | Stomatitis, gastrointestinal candidiasis |
| Ikke kendt | Mikroskopisk colitis |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Forhøjede leverenzymer |
| Sjælden | Hepatitis med eller uden gulsot |
| Meget sjælden | Leversvigt, encephalopati hos patienter med allerede eksisterende leversygdom |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Dermatitis, pruritus, udslæt, urticaria |
| Sjælden | Alopeci, fotosensitivitet |
| Meget sjælden | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Fraktur af hofte, håndled eller rygrad (se pkt. 4.4) |
| Sjælden | Artralgi, myalgi |
| Meget sjælden | Muskelsvaghed |
| Ikke kendt | Subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4). |
| Nyrer og urinveje  | Meget sjælden | Interstitiel nephritis; hos nogle patienter er der samtidig indberettet nyresvigt |
| Det reproduktive system og mammae  | Meget sjælden | Gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrations-stedet | Sjælden | Utilpashed, øget svedtendens |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

 Der er til dato meget begrænset erfaring med bevidst overdosering. De symptomer, der er beskrevet i forbindelse med dosis på 280 mg, var gastrointestinale symptomer og svaghed.

Enkeltdoser på 80 mg esomeprazol er indtaget uden bivirkninger. Der kendes ingen specifik antidot. Esomeprazol er stærkt plasmaproteinbundet, og dette vanskeliggør dialyse. Som ved ethvert tilfælde af overdosering bør behandlingen være symptomatisk, og almindelige understøttende foranstaltninger bør følges.

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 02 BC 05. Protonpumpeinhibitor.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Esomeprazol er omeprazols S-isomer og reducerer sekretionen af mavesyre ved en specifik selektiv virkningsmekanisme. Det er en specifik hæmmer af syrepumpen i parietalcellerne. Både omeprazols R- og S-isomer har samme farmakodynamiske aktivitet.

Virkningsmekanisme

Esomeprazol er en svag base, og det koncentreres og omdannes til den aktive form i det stærkt sure miljø i de sekretoriske canaliculi i parietalcellen, hvor det hæmmer enzymet H+K+-ATPase - syrepumpen og hæmmer både basal og stimuleret syresekretion.

Virkning på syresekretion

Efter oral administration af esomeprazol 20 mg og 40 mg indtræder en virkning inden for en time. Efter gentagen administration af 20 mg esomeprazol en gang daglig i fem dage mindskes den gennemsnitlige maksimale syresekretion efter pentagastrinstimulation med 90 % målt 6-7 timer efter administration på dag fem.

Efter fem dages oral administration af henholdsvis 20 mg og 40 mg esomeprazol blev en intragastrisk pH-værdi over 4 opretholdt i en periode på gennemsnitlig 13 henholdsvis

17 timer, hos symptomatiske GERD-patienter i 24 timer. Andelen af patienter, der opretholdt en intergastrisk pH på >4 i mindst 8, 12 eller 16 timer, var for esomeprazol

20 mg 76 %, 54 % henholdsvis 24 %. Tilsvarende for esomeprazol 40 mg var andelen

97 %, 92 % og 56 %.

Ved anvendelse af AUC som surrogatparameter for plasmakoncentrationen blev der vist en sammenhæng mellem syresekretionshæmning og eksponering.

Terapeutiske virkninger ved syrehæmning

Heling af refluksesofagitis med esomeprazol 40 mg ses hos ca. 78 % af patienter efter fire uger og hos 93 % efter otte uger.

En uges behandling med esomeprazol 20 mg 2 gange daglig og passende antibiotika resulterer i vellykket eradikation af *H. pylori* hos ca. 90 % af patienter.

Efter eradikationsbehandling i en uge er der ikke behov for efterfølgende monoterapi med antisekretoriske midler for at opnå effektiv sårheling og symptomfrihed ved ukompliceret ulcus duodeni.

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret klinisk forsøg, blev patienter med endoskopisk verificeret blødende peptisk ulcus karakteriseret som Forrest Ia, Ib IIa eller IIb (henholdsvis 9 %, 43 %, 38 % og 10 %) randomiseret til at få esomeprazol opløsning til infusion (n=375) eller placebo (n=389). Efter endoskopisk hæmostase fik patienterne enten 80 mg esomeprazol som intravenøs infusion over et tidsrum på 30 minutter efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 8 mg/time eller placebo i 72 timer. Efter den første periode på

72 timer fik alle patienter 40 mg esomeprazol oralt i 27 dage som syresuppression. Forekomsten af gentagen blødning indenfor 3 dage var 5,9 % i gruppen behandlet med esomeprazol sammenlignet med 10,3 % i gruppen behandlet med placebo. 30 dage efter behandlingen var forekomsten af gentagen blødning i gruppen behandlet med esomeprazol versus gruppen behandlet med placebo 7,7 % vs. 13,6 %.

Andre virkninger relateret til syrehæmning

Under behandling med sekretionshæmmende lægemidler stiger indholdet af gastrin i serum som reaktion på den nedsatte syresekretion. Også indholdet af CgA stiger på grund af den nedsatte gastriske aciditet. Det forhøjede indhold af CgA kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer.

Den foreliggende publicerede dokumentation antyder, at protonpumpehæmmere bør seponeres mellem 5 dage og 2 uger før måling af CgA. Dette er for at eventuelle falskt forhøjede værdier af CgA i forbindelse med behandling med protonpumpehæmmere kan vende tilbage til referenceområdet.

Der er observeret et forhøjet antal ECL-celler, som muligvis er relateret til forhøjede serumgastrinniveauer, hos både børn og voksne under langtidsbehandling med esomeprazol. Fundene anses ikke for at have klinisk betydning.

Under langtidsbehandling med antisekretoriske midler er der rapporteret en lidt øget tendens til gastriske glandulære cyster. Disse forandringer er en fysiologisk konsekvens af en udtalt nedsættelse af syresekretionen, de er benigne og ser ud til at være reversible.

Nedsat gastrisk surhedsgrad af enhver årsag, herunder protonpumpehæmmere, forøger antallet af de normalt forekommende bakterier i mave-tarm-kanalen. Behandling med protonpumpehæmmere kan medføre en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter* og hos indlagte patienter, muligvis også *Clostridium difficile*.

I to studier hvor esomeprazol blev sammenlignet med ranitidin viste esomeprazol bedre virkning på heling af ulcus ventriculi hos patienter i NSAID-behandling, inklusive COX-2-selektive NSAID’er.

I to studier hvor esomeprazol blev sammenlignet med placebo, viste esomeprazol bedre effekt i forebyggelsen af ulcus ventriculi og ulcus duodeni hos patienter i NSAID-behandling (alder >60 og/eller med tidligere ulcus), inklusiv COX-2-selektive NSAID’er.

Pædiatrisk population
I et studie med pædiatriske GERD patienter (i alderen <1 til 17 år) der fik langtidsbehandling med PPI, udviklede 61 % af børnene ECL-celle hyperplasi i mindre omfang uden kendt klinisk signifikans og uden udvikling af atrofisk gastritis eller karcinoide tumorer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption og fordeling

Esomeprazol er syrelabilt og administreres oralt som enterocoatede granulae. *In vivo-*omdannelse til R-isomeren er ubetydelig. Absorption af esomeprazol sker hurtigt, med maksimal plasmakoncentration omtrent 1-2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed er 64 % efter enkeltdosis på 40 mg og stiger til 89 % efter gentagen dosering en gang daglig. For 20 mg esomeprazol er de tilsvarende værdier henholdsvis

50 % og 68 %. Det tilsyneladende fordelingsvolumenved steady-state hos raske forsøgspersoner er ca. 0,22 l/kg legemsvægt. Plasmaproteinbindingen af esomeprazol er

97 %.

Fødeindtagelse både forsinker og mindsker esomeprazols absorption, dog uden signifikant indflydelse på esomeprazols virkning på surhedsgraden i mavesækken.

Biotransformation og elimination

Esomeprazol metaboliseres fuldstændigt af cytochrom P450 systemet (CYP). Størstedelen af esomeprazols metabolisme er afhængig af det polymorfe CYP2C19, der er ansvarlig for dannelsen af esomeprazols hydroxy- og desmethylmetabolitter. Den resterende del er afhængig af en anden specifik isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen af esome-prazolsulfon, hovedmetabolitten i plasma.

Nedenstående parametre afspejler hovedsagelig farmakokinetikken i individer med et funktionelt CYP2C19 enzym, ’extensive metabolisers’.

Den totale plasmaclearance er ca. 17 l/time efter en enkeltdosis og ca. 9 l/time efter gentagen administration. Plasmahalveringstiden er ca. 1,3 timer efter gentagen administration en gang daglig. Ezomeprazols farmakokinetik er undersøgt i doser op til 40 mg to gange daglig. Arealet under plasmakoncentrations-tidskurven øges ved gentagen administration af esomeprazol. Denne øgning er dosisafhængig og resulterer i mere end en dosisproportional øgning i AUC efter gentagen administration. Denne tids- og dosis­afhængighed skyldes et fald i first-pass metabolismen og systemisk clearance, som sandsynligvis skyldes esomeprazols og/eller dets sulfonmetabolits hæmning af CYP2C19-enzymet. Esomeprazol elimineres fuldstændigt fra plasma mellem doserne uden tendens til akkumulering ved administration en gang daglig.

Esomeprazols hovedmetabolitter har ingen virkning på den gastriske syresekretion. Næsten 80 % af en oral dosis af esomeprazol udskilles som metabolitter i urinen, den resterende del i fæces. Mindre end 1 % af modersubstansen genfindes i urin.

Særlige patientgrupper

Ca. 2,9±1,5 % af befolkningen mangler et funktionelt CYP2C19-enzym og kaldes ’poor metabolisers’. Sandsynligvis er esomeprazols metabolisme hos disse personer hovedsageligt katalyseret af CYP3A4. Efter gentagen administration af 40 mg esomeprazol en gang daglig var middelarealet under plasmakoncentrations-tidskurven ca. 100 % højere hos ’poor metabolisers’ end hos individer med et funktionelt CYP2C19-enzym (’extensive metabolisers’). Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration var øget med ca. 60 %. Disse observationer har ingen indflydelse på doseringen af esomeprazol.

Esomeprazols metabolisme er ikke signifikant ændret hos ældre personer (71-80 år).

Efter en enkeltdosis på 40 mg esomeprazol er middelarealet under plasmakoncentrations-tidskurven ca. 30 % højere hos kvinder end hos mænd. Der ses ingen kønsrelaterede forskelle efter gentagen dosering en gang daglig. Disse observationer har ingen indflydelse på doseringen af esomeprazol.

Nedsat organfunktion

Hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens kan esomeprazols metabolisme være nedsat. Metabolismehastigheden er nedsat hos patienter med alvorlig leverinsufficiens, hvilket resulterer i en fordobling af arealet under esomeprazols plasmakoncentrations-tidskurve. Derfor bør en dosis på maksimalt 20 mg ikke overskrides hos patienter med svær leverinsufficiens. Esomeprazol eller dets hovedmetabolitter viser ingen tendens til akkumulation ved administration en gang daglig.

Der er ikke udført studier med patienter med nedsat nyrefunktion. Da nyrerne er ansvarlige for udskillelsen af esomeprazols metabolitter, men ikke af modersubstansen, forventes det ikke, at metabolismen er forandret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

Pædiatrisk population (unge mellem 12-18 år)

Efter gentagen administration af 20 mg og 40 mg esomeprazol var den samlede eksponering (AUC) og tid til maksimal plasmakoncentration (tmax) hos 12-18-årige tilsvarende den for voksne for begge esomeprazoldoser.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 Prækliniske krydsningsstudier viste ingen særlig fare for mennesker på baggrund af konventionelle studier af gentagen dosistoksicitet, genotoksicitet og reproduktions­toksicitet. Carcinogenicitetsstudier med rotter med den racemiske blanding viste gastrisk ECL-celle-hyperplasi og carcinoider. Disse gastriske virkninger hos rotten er resultatet af vedvarende, udtalt hypergastrinæmi sekundært til den nedsatte mavesyreproduktion og er set efter langtidsbehandling med mavesyresekretionshæmmere hos rotter.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Pellets

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1), dispersion 30 %

Talcum

Triethylcitrat

Hypromellose 3cPs

Sukkerkugler

Magnesiumstearat

Hydroxypropylcellulose

Glycerolmonostearat 40-55

Polysorbat 80

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Povidon K29/32

Macrogol 6000

Crospovidon Type A

Natriumstearylfumarat

Tabletovertræk

Hypromellose

Titandioxid (E171)

Macrogol/PEG 400

Rød jernoxid (E172)

Gul jernoxid (E172)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Aluminium-PVC/PVDC-blister med folie

Må ikke opbevares over 30 °C.

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blister med folie

Må ikke opbevares over 30 °C*.*

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Aluminium-PVC/PVDC-blister med folie.

Pakningsstørrelser: 14 stk.

OPA/Aluminium/PVC-Aluminium blister med folie.

Pakningsstørrelser: 14 og 28 stk.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Administration gennem ernæringssonde

1. Læg tabletten i en passende sprøjte og fyld sprøjten med ca. 25 ml vand og ca. 5 ml luft. For nogle sonder kan det være nødvendigt med opløsning i 50 ml vand for at undgå, at pellets tilstopper sonden.

2. Ryst straks sprøjten, indtil tabletten er opløst.

3. Hold sprøjten med spidsen opad og check, at spidsen ikke er stoppet til.

4. Fastgør sprøjten til sonden, mens ovenstående position opretholdes.

5. Ryst sprøjten og vend den med spidsen pegende nedad. Injicér umiddelbart derefter 5-10 ml ind i sonden. Vend sprøjten om efter injektion og ryst (sprøjten skal holdes med spidsen opad for at undgå, at spidsen stopper til).

6. Vend sprøjten med spidsen nedad og injicér umiddelbart derefter yderligere 5-10 ml ind i sonden. Gentag denne procedure, indtil sprøjten er tom.

7. Fyld sprøjten med 25 ml vand og 5 ml luft og gentag om nødvendigt trin 5 for at vaske eventuelle tilbageværende rester ned. For nogle sonder kan det være nødvendigt med 50 ml vand.

Særlige forholdsregler for destruktion

Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 S.F. Group S.r.l.

Via Tiburtina, 1143

00156 Roma

Italien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 20 mg: 53536

 40 mg: 53537

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 22. juli 2015

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 2. september 2020