****

 3. november 2017

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Esomeprazol ”Jubilant”, enterotabletter**

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

 28154

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

 Esomeprazol ”Jubilant”

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Hver enterotablet indeholder 20 mg eller 40 mg esomeprazol (som magnesiumsalt).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

20 mg enterotabletter: 57,6 mg saccharose og 9,25 mg laktosemonohydrat.

40 mg enterotabletter: 115,2 mg saccharose og 18,5 mg laktosemonohydrat.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Enterotabletter.

20 mg: En lyserød, aflang, bikonveks, overtrukket tablet med en længde på cirka 14,2 mm og en bredde på cirka 7,7 mm, præget med 20 på den ene side og CE på den anden side.

40 mg: En pink, aflang, bikonveks overtrukket tablet med en længde på cirka 17,7 mm og en bredde på cirka 8,7 mm, præget med 40 på den ene side og CE på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Esomeprazol ”Jubilant” enterotabletter er indiceret til voksne til behandling af:

**Gastroesofageal reflukssygdom (GERD):**

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

 **Kombination med passende antibiotika til eradikation af** ***Helicobacter pylori* og:**

* heling af *Helicobacter pylori*-associeret ulcus duodeni og
* recidivprofylakse af peptisk ulcus hos 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 risiko-patienter

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

**Behandling af Zollinger-Ellison syndrom**

Esomeprazol ”Jubilant” enterotabletter er indiceret til unge fra 12 år til behandling af:

**Gastroesofageal reflukssygdom (GERD):**

- behandling af erosiv refluksesofagitis

- langtidsbehandling af patienter med ophelet esofagitis som recidivprofylakse

- symptomatisk behandling af gastroesofageal reflukssygdom (GERD)

**Kombination med antibiotika til behandling af ulcus duodeni, forårsaget af *Helicobacter pylori***

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

***Voksne***

* **Gastroesofageal reflukssygdom (GERD)**

Behandling af erosiv refluksesofagitis
40 mg én gang dagligt i 4 uger.
Hos patienter, hvor esofagitten ikke er helet eller ved vedvarende symptomer, tilrådes yderligere en 4 ugers behandling.

Langtidsbehandling af patienter med ophelet esofagitis som recidivprofylakse
20 mg én gang dagligt.

Symptomatisk behandling af gastroesofageal reflukssygdom (GERD)
20 mg én gang dagligt 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 én gang dagligt. Der kan benyttes et regimen på 20 mg én gang dagligt 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.

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

Heling af *Helicobacter pylori-*associeret duodenal ulcus og

Recidivprofylakse af peptisk ulcus hos patienter med *Helicobacter pylori-*asssocieret ulcus

20 mg Esomeprazol ”Jubilant” sammen med 1 g amoxicillin og 500 mg clarithromycin, alle to gange dagligt i 7 dage.

* **Patienter med behov for fortsat NSAID-behandling**

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

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

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

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

* **Behandling af Zollinger-Ellison syndrom**

Den anbefalede initialdosis er Esomeprazol ”Jubilant” 40 mg to gange dagligt. 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 dagligt. Ved doser højere end 80 mg dagligt, bør dosis deles og gives 2 gange dagligt.

**Specielle populationer**

*Patienter med 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).

*Patienter med 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 ”Jubilant” ikke overskrides (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering hos ældre.

*Pædiatrisk population*

*Unge fra 12 år*

**\* Gastroesofageal reflukssygdom (GERD)**

* behandling af erosiv refluksesofagitis

40 mg én gang dagligt i 4 uger.

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

* langtidsbehandling af patienter med helet esofagitis som recidivprofylakse

20 mg én gang dagligt.

* symptomatisk behandling af gastroesofageal reflukssygdom (GERD)

20 mg én gang dagligt 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 én gang dagligt.

**\* Behandling af ulcus duodeni, forårsaget af *Helicobacter pylori***

Ved valg af passende kombinationsbehandling bør der tages hensyn til officielle nationale, regionale og lokale retningsliner 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 ”Jubilant” 20 mg sammen med amoxicillin 750 mg og clarithromycin 7,5 mg/kg kropsvægt administreres alle samtidigt 2 gange dagligt i 1 uge. |
| > 40 kg | Kombination med to antibiotika: Esomeprazol ”Jubilant” 20 mg sammen med amoxicillin 1 g og clarithromycin 500 mg administreres alle samtidigt 2 gange dagligt i 1 uge. |

*Børn under 12 år*

Esomeprazol Jubilant bør ikke anvendes til børn under 12 år.

Mere velegnede lægemiddelformuleringer af esomeprazol kan være tilgængelige.

Administration

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

For patienter, der har svært ved at synke, kan enterotabletterne opslæmmes i et halvt glas vand uden kuldioxid. Der bør ikke anvendes nogen anden væske til opslæmning af enterotabletterne, da det gastro-resistente overtræk på pellets derved kan blive opløst. Omrør til enterotabletterne er gået i opløsning og drik væsken 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 postevand 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.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det (de) aktive stof(fer), substituerede benzimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Esomeprazol bør ikke anvendes samtidigt med nelfinavir (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

 Hvis der er nogen form for advarselssymptomer (f.eks. større utilsigtet vægttab, gentagne opkastninger, dysfagi, hæmatemesis eller melæna), og når ulcus ventriculi er en mulighed eller er bekræftet, skal muligheden for malign lidelse udelukkes, da behandling med Esomeprazol ”Jubilant” kan lindre symptomerne og derved forsinke diagnosen.

Langtidsbehandling

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

Behandling efter behov

Patienter, som behandles efter behov, bør vejledes om, at de skal kontakte lægen, hvis deres symptomer ændrer karakter.

Eradikation af *Helicobacter pylori*

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

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

Gastrointestinale infektioner

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

Absorption af B12-vitamin

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.

Hypomagnesiæmi

Alvorlig hypomagnesiæmi har være rapporteret hos patienter behandlet med 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 stille og kan blive overset. Tilstanden forbedres hos de fleste patienter efter magnesium erstatning og seponering af PPI.

Det bør overvejes at måle serummagnesium før opstart af PPI behandling 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 (fx diuretika).

Øget risiko for fraktur

Protonpumpehæmmere kan øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygfrakturer beskedent, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer især hvis det 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 guidelines og de bør have et tilstrækkeligt indtag af vitamin D og calcium.

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 Esomeprazol ”Jubilant”. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

Kombination med andre lægemidler

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.

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 omeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevans af denne interaktion er ukendt. Som en sikkerhedsforanstaltning må samtidig behandling med esomeprazol og clopidogrel frarådes.

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.

Interferens med laboratorieprøver

Et forhøjet chromogranin A (CgA)-niveau kan påvirke undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at forebygge denne interferens skal esomeprazolbehandlingen seponeres i mindst 5 dage før CgA-målingerne (se pkt 5.1).

Dette lægemiddel indeholder saccharose og laktose. Patienter med sjældne hereditære problemer med galaktoseinterolerans, Lapp laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorption bør ikke anvende dette lægemiddel.

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

 Esomeprazols virkninger på andre lægemidlers farmakokinetik

*Proteasehæmmere*

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 én gang dagligt) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg i raske frivillige resulterede i en betydelig reduktion i eksponeringen af atazanavir (cirka 75 % fald i AUC, Cmax og Cmin). Øgning af atazanavir dosis 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 %. På grund af lignende farmakodynamiske effekter og farmakokinetiske egenskaber for omeprazol og esomeprazol kan samtidig administration af esomeprazol og atazanavir ikke anbefales (se pkt. 4.4), og samtidig administration af esomeprazol og nelfinavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

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 og uden samtidig administration af ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg qd havde ingen effekt på eksponeringen af lopinavir (med samtidig administration af ritonavir).

*Methotrexat*

Ved samtidig administration med PPI’er er der hos nogle patienter rapporteret en stigning i methotrexatniveauerne. Ved administration af methotrexat i høje doser kan det overvejes midlertidigt at seponere esomeprazol.

*Tacrolimus*

Det er blevet rapporteret, at samtidig administration af esomeprazol øger serumniveauerne for tacrolimus. Der skal udføres øget monitorering af tacrolimuskoncentrationer samt nyrefunktionen (kreatininclearance), og om nødvendigt skal tacrolimusdosen justeres.

*Lægemidler med pH-afhængig absorption*

Den syrehæmmende virkning fra ezomeprazol og andre PPI’er kan muligvis mindske og øge absorptionen af lægemidler med pH-afhængig absorption. Ligesom for andre lægemidler, der nedsætter surhedsgraden i ventriklen, kan absorptionen af lægemidler som ketoconazol, itraconazol og erlotinib mindskes, og absorptionen af digoxin øges under behandlingen med esomeprazol. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg dagligt) 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 forstærkes.

*Lægemidler der metaboliseres via CYP2C19*

Esomeprazol hæmmer CYP2C19, det vigtigste enzym i metabolismen af esomeprazol. Når esomeprazol kombineres med lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19, f.eks. diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin og phenytoin, kan plasmakoncentrationen af disse lægemidler derfor øges, og det kan være nødvendigt med en dosisreduktion. Dette bør især overvejes, når esomeprazol ordineres til behandling efter behov.

*Diazepam*

Samtidig administration af 30 mg esomeprazol medførte et fald på 45 % i clearance af CYP2C19 substratet diazepam.

*Phenytoin*

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.

*Voriconazol*

Omeprazol (40 mg én gang dagligt) øger voriconazol (et CYP2C19 substrat) Cmax og AUCτ med henholdsvis 15 % og 41 %.

*Cilostazol*

Omeprazol og ligeledes esomeprazol er begge inhibitorer af CYP2C19 enzymsystemet. Omeprazol givet i 40 mg dosis, givet til raske frivillige, viste i et crossover-studie øget Cmax og AUC for cilostazol på hhv. 18 % og 26 % og øgning af den aktive metabolit med hhv. 29 % og 69 %.

*Cisaprid*

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 peak-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).

*Warfarin*

I et klinisk studie viste samtidig administration af 40 mg esomeprazol til patienter i warfarinbehandling, at koagulationstiden lå inden for det accepterede tidsinterval. Få isolerede postmarketingsrapporter har dog rapporteret om klinisk signifikant øget INR ved samtidig behandling. Monitorering anbefales ved initiering og afslutning af samtidig esomeprazolbehandling under behandling med warfarin eller andre coumarinderivater.

*Clopidogrel*

Resultater fra studier af raske forsøgspersoner har vist en farmakokinetisk (PK)/farmakodynamisk (PD) interaktion mellem clopidogrel (300 mg startdosis/75 mg daglig vedligeholdelsesdosis) og esomeprazol (40 mg p.o. dagligt), hvilket medførte reduceret eksponering for den aktive metabolit af clopidogrel på gennemsnitligt 40 % samt reduceret maksimal hæmning af (ADP-induceret) trombocytaggregation på gennemsnitligt 14 %.

Ved samtidig administration af clopidogrel og en fast kombination af esomeprazol 20 mg + acetylsalicylsyre 81 mg sammenlignet med clopidogrel alene i et studie med raske forsøgspersoner blev eksponering for den aktive metabolit af clopidogrel reduceret med næsten 40 %. Dog var den maksimale hæmning af (ADP induceret) trombocytaggregation den samme i henholdsvis clopidogrel og clopidogrel + esomeprazol og acetylsalicylsyre kombination gruppen.

Inkonsistente data vedrørende de kliniske konsekvenser af en PK/PD-interaktion af esomeprazol i form af større kardiovaskulære hændelser er blevet rapporteret i både observations- og kliniske studier. Som en sikkerhedsforanstaltning frarådes samtidig brug af clopidogrel.

## *Undersøgte lægemidler uden klinisk relevante interaktioner*

*Amoxicillin og quinidin*

Esomeprazol har ikke vist nogen klinisk relevant virkning på farmakokinetikken af amoxicillin eller quinidin.

*Naproxen og rofecoxib*

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

Andre lægemidlers virkninger på esomeprazols farmakokinetik

*Lægemidler, der hæmmer CYP2C19 og/eller CYP3A4*

Esomeprazol metaboliseres af CYP2C19 og CYP3A4. Samtidig administration af esomeprazol og en CYP3A4 hæmmer (clarithromycin 500 mg 2 gange dagligt), resulterede i en fordobling af eksponeringen for esomeprazol (AUC). Samtidig administration af esomeprazol og en kombineret inhibitor af CYP2C19 og CYP3A4 kan resultere i mere end en fordobling af esomeprazol eksponeringen. CYP2C19 og CYP3A4 inhibitoren voriconazol øgede omeprazol AUCτ med 280 %. En dosistilpasning af esomeprazol er normalt ikke nødvendig i nogle af disse situationer. Dog bør dosistilpasning overvejes hos patienter med alvorlig nyresvækkelse, og hvis langvarig behandling er indiceret.

*Lægemidler, der inducerer CYP2C19 og/eller CYP3A4*

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.

## Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Kliniske data for anvendelse af esomeprazol i forbindelse med graviditet er utilstrækkelige. I epidemiologiske undersøgelser viser data fra et større antal eksponerede gravide ingen degenerativ eller fostertoksisk virkning ved anvendelse af racemisk omeprazol.

I dyrestudier med esomeprazol er der hverken set direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til embryo/foster udvikling. I dyrestudier med den racemiske blanding er der hverken set direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, fødsel eller postnatal udvikling. Forsigtighed bør udvises ved anvendelse under graviditet.

Data fra anvendelse af esomeprazol hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1000) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af esomeprazol.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Amning

Det vides ikke, om esomeprazol udskilles i modermælk. Data for virkningen af esomeprazol hos nyfødte/spædbørn er utilstrækkelige. Esomeprazol ”Jubilant” bør ikke anvendes af ammende.

Fertilitet

Dyreforsøg med den racemiske blanding af omeprazol, givet ved oral administration, indikerer ingen virkninger med hensyn til fertilitet.

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

 Ikke mærkning.

Esomeprazol ”Jubilant” påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

Bivirkninger såsom svimmelhed (ikke almindelig) og synsforstyrrelser (sjælden) er rapporteret (se pkt. 4.8). Hvis de forekommer, må patienterne ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

Hovedpine, mavesmerter, diarré og kvalme er blandt de mest almindeligt indberettede bivirkninger i kliniske forsøg (og også ved brug efter markedsføring). Derudover er sikkerhedsprofilen ens for forskellige formuleringer, behandlingsindikationer, aldersgrupper og patientgrupper. Der er ikke identificeret nogen dosisrelaterede bivirkninger.

Bivirkningstabel

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

Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed 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).

| Systemorganklasse | Frekvens | Bivirkning |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Leukopeni, thrombocytopeni |
| Meget sjælden | Agranulocytose, pancytopeni |
| Immunsystemet | Sjælden | Hypersensitivitetsreaktioner, f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaktion/chok |
| 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 | Insomni |
| Sjælden | Agitation, konfusion, depression |
| Meget sjælden | Aggression, hallucinationer |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Svimmelhed, paræstesi, somnolens |
| Sjælden | Smagsforstyrrelser |
| Øjne | Sjælden | Sløret syn |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Vertigo |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden | Bronchospasmer |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Abdominale smerter, obstipation, diarré, flatulens, kvalme/opkastning, benigne gastriske polypper |
| Ikke almindelig | Mundtørhed |
| Sjælden | Stomatitis, gastrointestinal candidiasis |
| Ikke kendt | Mikroskopisk kolit |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Forhøjede leverenzymer |
| Sjælden | Hepatitis med eller uden gulsot |
| Meget sjælden | Leversvigt, encefalopati hos patienter med 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) |
| Ikke kendt | Subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Fraktur på hofte, håndled eller rygrad (se pkt. 4.4) |
| Sjælden | Artralgi, myalgi |
| Meget sjælden | Muskelsvaghed |
| Nyrer og urinveje | Meget sjælden | Interstitiel nefritis; hos nogle patienter er der rapporteret samtidigt nyresvigt. |
| Det reproduktive system og mammae | Meget sjælden | Gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | 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. Læger og sundhedspersonale 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)

E-mail: dkma@dkma.dk.

**4.9 Overdosering**

 Der er til dato meget begrænset erfaring med bevidst overdosering. Symptomer beskrevet i forbindelse med dosis på 280 mg var gastrointerstinale symptomer samt svaghed.

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

**4.10 Udlevering**

 B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: A 02 BC 05. Lægemidler til syrerelaterede sygdomme, protonpumpeinhibitorer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Esomeprazol er omeprazols S-isomer og reducerer sekretionen af mavesyre ved en selektiv virkningsmekanisme, idet ventriklens syrepumpe hæmmes specifikt i parietalcellerne. Omeprazols R- og S-isomer har samme farmakodynamiske aktivitet.

Virkningsmekanisme

Esomeprazol er en svag base, der 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, hvilket hæmmer både basal og stimuleret syresekretion.

Farmakodynamisk virkning

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

Fem dages oral dosering med 20 mg henholdsvis 40 mg esomeprazol opretholdt mavesækkens pH-værdi på >4 i en periode på gennemsnitlig 13 henholdsvis 17 timer hos patienter med 24 timers symptomatisk reflukssygdom. 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 97 %, 92 % og 56 %.

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

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

Én uges behandling med esomeprazol 20 mg 2 gange dagligt og passende antibiotika resulterede i vellykket eradikation af *H. pylori* hos ca. 90 % af patienterne.

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

I et randomiseret, dobbeltblindet, placebo-kontrolleret klinisk forsøg blev patienter med endoskopisk verificeret blødende peptisk ulcus karakteriseret som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (henholdvis 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 kontinerlig 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 gentagne blødninger 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 gentagne blødninger i gruppen behandlet med esomeprazol versus gruppen behandlet med placebo 7,7 % vs. 13,6 %.

Ved behandling med antisekretoriske lægemidler øges serumgastrin som følge af den nedsatte syresekretion. Også A CgA øges på grund af nedsat ventrikelaciditet. Det øgede CgA-niveau kan påvirke undersøgelser for neuroendokrine tumorer. Rapporter fra litteraturen indikerer, at behandling med protonpumpehæmmere skal stoppes mindst 5 dage inden CgA-målinger. Hvis CgA og gastrinniveauer ikke er normaliseret efter 5 dage skal målingerne gentages 14 dage efter ophør af behandlingen med esomeprazol.

Hos både børn og voksne er der under langtidsbehandling med esomeprazol set et øget antal ECL-celler, hvilket muligvis er relateret til det forhøjede serumgastrin. Disse resultater menes ikke at være klinisk signifikante.

Efter langtidsbehandling med antisekretoriske midler er der rapporteret en øget tendens til gastrisk glandulær cyste. Disse forandringer er en fysiologisk konsekvens af en udtalt nedsættelse af syresekretionen og ser ud til at være reversible.

Nedsat gastrisk surhedsgrad generelt, og som følge af protonpumpehæmmere, forårsager et øget antal af de normalt forekommende bakterier i mavetarmkanalen. Behandling med protonpumpehæmmere kan derfor forårsage en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter* og hos indlagte patienter, muligvis også *Clostridium difficile*.

Klinisk virkning

I to studier hvor esomeprazol blev sammenlignet med ranitidin viste esomeprazol bedre effekt på heling af ulcus ventriculi hos patienter i NSAID behandling, inklusiv 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 (<1 til 17 år), der fik langtidsbehandling med protonpumpehæmmere, udviklede 61 % af børnene mindre grader af ECL-celle-hyperplasi uden nogen kendt klinisk betydning og uden udvikling af atrofisk gastritis eller carcinoide tumorer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Esomeprazol er syrelabil og administreres oralt som enterocoatede granulae. *In vivo-*omdannelse til R-isomeren er ubetydelig. Absorptionen af esomeprazol sker hurtigt med aksimal plasmakoncentration omtrent 1-2 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed er 64 % efter enkelt dosering med 40 mg og stiger til 89 % efter gentagen dosering en gang dagligt. For 20 mg esomeprazol er de tilsvarende værdier henholdsvis 50 % og 68 %.

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

Distribution

Vdapp ved steady state i raske forsøgspersoner er ca. 0,22 l/kg legemsvægt. Plasmaproteinbindingen af esomeprazol er 97 %.

Biotransformation

Esomeprazol bliver metaboliseret 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 esomeprazolsulfon, der er den primære metabolit i plasma.

Elimination

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

Den totale plasmaclearance er ca. 17 l/time efter enkeltdosis og ca. 9 l/time efter gentagen dosering. Plasmahalveringstiden er ca. 1,3 timer efter gentagen dosering en gang dagligt. Esomeprazol eliminieres fuldstændigt fra plasma mellem doserne uden tendens til akkumulering ved administration en gang dagligt.

Esomeprazols hovedmetabolitter har ingen effekt 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 findes i urin.

Linearitet/non linearitet

Ezomeprazols farmakokinetik er undersøgt i doser op til 40 mg to gange dagligt.

Arealet under plasmakoncentrationstidskurven 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 clearence, som sandsynligvis skyldes esomeprazols og/eller dets sulfonmetabolits hæmning af CYP2C19-enzymet.

**Særlige patientgrupper**

*Patienter med nedsat metabolisme (poor metabolisers)*

Ca. 2,9±1,5 % af befolkningen mangler et funktionelt CYP2C19 enzym; disse kaldes ”poor metabolisers”. Sandsynligvis er esomeprazols metabolisme hos disse personer hovedsageligt katalyseret af CYP3A4. Efter gentagen administration af 40 mg esomeprazol var middelarealet under plasmakoncentrationtidskurven ca. 100 % højere i ”poor metabolisers” end i individer med et funktionelt CYP2C19 enzym (”extensive metabolisers”). Den gennemsnitlige maksimale plasmakoncentration var øget med ca. 60 %. Dette har ingen indvirkning på esomeprazols dosering.

*Køn*

Efter enkeltdosering af 40 mg esomeprazol er middelarealet under plasmakoncentrationstidskurven ca. 30 % højere hos kvinder end hos mænd. Der ses ingen kønsrelaterede forskelle efter gentagen dosering en gang dagligt. Disse resultater har ingen indvirkning på doseringen af esomeprazol.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens kan esomeprazols metabolisme være nedsat. Metabolismehastigheden nedsættes hos patienter med alvorlig leverinsufficiens. Dette resulterer i en fordobling af arealet under plasmakoncentrationstidskurven for esomeprazol. Hos patienter med svær insufficiens bør en dosis på maksimalt 20 mg derfor ikke overskrides. Esomeprazol eller dets hovedmetabolitter viser ingen tendens til akkumulation ved dosering en gang dagligt.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført studier hos personer med nedsat nyrefunktion.

Da esomeprazols metabolitter, men ikke modersubstansen udskilles gennem nyrerne, forventes det ikke, at metabolismen forandres hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Ældre*

Esomeprazols metabolisme ændres ikke væsentligt hos ældre personer (71-80 år).

*Pædiatrisk population
Unge mellem 12-18 år*Efter gentagen dosering 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 data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Følgende bivirkninger er ikke set i kliniske forsøg, men i dyreforsøg efter eksponering for koncentrationer, der svarer til eksponering i kliniske forsøg, og anses for at være relevante for den kliniske anvendelse: Carcinogenicitetsstudier i rotter med den racemiske blanding viste gastrisk ECL-celle hyperplasi og carcinoider. Disse gastriske virkninger hos rotten er resultatet af vedvarende, udtalt hypergastrinæmi, der er sekundær til den nedsatte mavesyreproduktion, og som observeres efter langtidsbehandling af rotter med mavesyrehæmmere.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Saccharose

Majsstivelse

Hydroxypropylcellulose (E463)

Crospovidon (E1202)

Hypromellose (E464)

Magnesiumoxid

Talcum (E553b)

Macrogol

Polysorbat 80 (E433)

Glycerolmonostearat (E417)

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer 30 % dispersion

Hypromellosephthalat

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Jernoxid rød (E172)

Jernoxid gul (E172) (kun til 20 mg)

Povidon (E1201)

Prægelatineret stivelse

Silica, kolloid

Titandioxid (E171)

Laktosemonohydrat

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Opbevares under 25 °C.

Opbevares i den originale emballage hhv. beholderen holdes tæt lukket for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Beholder af polyethylen med sikker, ribbet lukning af polypropylen forsynet med tørremiddel:

Beholdere á 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100 eller 140 enterotabletter (20 mg) hhv. á 14, 15, 28, 30, 56, 60 eller 100 enterotabletter (40 mg).

Aluminium/aluminiumblisterpakning:

Kartoner á 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 eller 140 tabletter.

**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 at undgå at pellets tilstopper sonden.
2. Ryst sprøjten umiddelbart efter i ca. 2 minutter for at opløse tabletten.
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 evt. tilbageværende rester ned. For nogle sonder kan det være nødvendigt med 50 ml vand.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 Jubilant Pharmaceuticals nv

Axxes Business Park

Guldensporenpark 22 – Block C

9820 Merelbeke

Belgien

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

 20 mg: 49926

40 mg: 49927

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 28. januar 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 3. november 2017