

 18. marts 2025

 **PRODUKTRESUMÉ**

 **for**

**Ulcerex, hårde enterokapsler**

1. **D.SP.NR.**

 27281

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Ulcerex 20 mg enterokapsler, hårde

Ulcerex 40 mg enterokapsler, hårde

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Ulcerex 20 mg enterokapsler, hårde

Hver hård enterokapsel indeholder: 20 mg esomeprazol (som esomeprazol-magnesiumdihydrat).

Ulcerex 40 mg enterokapsler, hårde

Hver hård enterokapsel indeholder 40 mg esomeprazol (som esomeprazol-magnesiumdihydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Hård enterokapsel.

Ulcerex 20 mg enterokapsler, hårde

Hvid, uigennemsigtig krop og en lys gul, uigennemsigtig hætte, som indeholder hvide til råhvide, gastroresistente pellets og kan have en karakteristisk lugt. Kapselstørrelse 3.

Ulcerex 40 mg enterokapsler, hårde

Hvid, uigennemsigtig krop og en lys orange, uigennemsigtig hætte, som indeholder hvide til råhvide, gastroresistente pellets og kan have en karakteristisk lugt. Kapselstørrelse 1.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Ulcerex-kapsler er indiceret hos voksne for:

*Gastroøsofageal reflukssygdom (GERD)*

* Behandling af erosiv refluksøsofagit
* Langtidsbehandling af patienter med helet øsofagit til forebyggelse af recidiv
* Symptomatisk behandling af gastroøsofageal reflukssygdom (GERD)

*I kombination med passende antibakterielle behandlingsregimer til eradikation af Helicobacter pylori og*

* Heling af *Helicobacter pylori*-forbundet, duodenalt ulcer og
* Forebyggelse af recidiv af peptiske ulcera hos patienter med *Helicobacter pylori*-forbundne ulcera.

*Patienter, der har behov for fortsat NSAID-behandling*

* Heling af gastriske ulcera, der er forbundet med NSAID-behandling.
* Forebyggelse af gastriske og duodenale ulcera, der er forbundet med NSAID-behandling, hos risikopatienter.

*Langvarig behandling efter i.v.-induceret forebyggelse af fornyet blødning fra peptiske ulcera.*

*Behandling af Zollinger-Ellison’s syndrom.*

Ulcerex-kapsler er indiceret hos unge fra 12 år for:

*Gastroøsofageal reflukssygdom (GERD)*

* Behandling af erosiv refluksøsofagit
* Langtidsbehandling af patienter med helet øsofagit til forebyggelse af recidiv
* Symptomatisk behandling af gastroøsofageal reflukssygdom (GERD)

*I kombination med antibiotika til behandling af duodenale ulcera forårsaget af Helicobacter pylori.*

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Voksne

*Gastroøsofageal reflukssygdom (GERD)*

* *Behandling af erosiv refluksøsofagit*

40 mg en gang daglig i 4 uger.

Yderligere 4 ugers behandling anbefales til patienter, hos hvem øsofagitten ikke er helet, eller som har persisterende symptomer.

* *Langtidsbehandling af patienter med helet øsofagit til forebyggelse af recidiv*

20 mg en gang daglig.

* *Symptomatisk behandling af gastroøsofageal reflukssygdom (GERD)*

20 mg en gang daglig hos patienter uden øsofagit. Hvis der ikke er opnået symptomkontrol efter 4 uger, bør patienten undersøges yderligere. Når symptomerne har fortaget sig, kan efterfølgende symptomkontrol opnås ved indtagelse af 20 mg en gang daglig. Et efter-behov-regime med indtagelse af 20 mg en gang daglig, når det er nødvendigt. Hos NSAID-behandlede patienter, der har risiko for udvikling af gastriske og duodenale ulcera, frarådes anvendelse af et efter-behov-regime til efterfølgende symptomkontrol.

*I kombination med passende antibakterielle behandlingsregimer til eradikation af Helicobacter pylori og*

* *Heling af Helicobacter pylori-forbundet, duodenalt ulcer og*
* *Forebyggelse af recidiv af peptiske ulcera hos patienter med Helicobacter pylori-forbundne ulcera.*

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

*Patienter, der har behov for fortsat NSAID-behandling*

* *Heling af gastriske ulcera, der er forbundet med NSAID-behandling*

Den sædvanlige dosis er 20 mg en gang daglig. Behandlingsvarigheden er 4‑8 uger.

* *Forebyggelse af gastriske og duodenale ulcera, der er forbundet med NSAID-behandling, hos risikopatienter*

20 mg en gang daglig.

*Langvarig behandling efter IV-induceret forebyggelse af fornyet blødning fra peptiske ulcera*

40 mg en gang daglig i 4 uger efter IV-induceret forebyggelse af fornyet blødning fra peptiske ulcera.

*Behandling af Zollinger-Ellison’s syndrom.*

Den anbefalede initialdosis er 40 mg esomeprazol to gange daglig. Dosen skal herefter justeres individuelt og behandlingen fortsættes så længe det er klinisk indiceret. Vurderet ud fra tilgængelige, kliniske data kan størstedelen af patienterne kontrolleres på doser mellem 80 og 160 mg esomeprazol daglig. Ved doser over 80 mg daglig bør dosen deles og gives to gange daglig.

Særlige patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

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

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svært nedsat leverfunktion bør en maksimal dosis på 20 mg esomeprazol ikke overskrides (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering hos ældre patienter.

Pædiatrisk population

*Unge fra 12 år*

*Gastroøsofageal reflukssygdom (GERD)*

* *Behandling af erosiv refluksøsofagit*

40 mg en gang daglig i 4 uger.

* Yderligere 4 ugers behandling anbefales til patienter, hos hvem øsofagitten ikke er helet, eller som har persisterende symptomer.
* *Langtidsbehandling af patienter med helet øsofagit til forebyggelse af recidiv*

20 mg en gang daglig.

* *Symptomatisk behandling af gastroøsofageal reflukssygdom (GERD)*

20 mg en gang daglig hos patienter uden øsofagit. Hvis der ikke er opnået symptomkontrol efter 4 uger, bør patienten undersøges yderligere. Når symptomerne har fortaget sig, kan efterfølgende symptomkontrol opnås ved indtagelse af 20 mg en gang daglig.

*Behandling af duodenalt ulcer forårsaget af Helicobacter pylori*

Ved valg af passende kombinationsbehandling skal følgende tages med i betragtning: Officielle, nationale, regionale og lokale retningslinjer vedrørende bakterieresistens, behandlingsvarighed (som oftest 7 dage, men undertiden op til 14 dage) og passende brug af antibakterielle midler. Behandlingen bør overvåges af en specialist.

Doseringsanbefalingen er:

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

Børn under 12 år

Ulcerex bør ikke anvendes til børn under 12 år, da der ikke findes tilgængelige data.

Administration

Kapslerne skal sluges hele sammen med væske. Kapslerne bør ikke tygges eller knuses.

Patienter, der har problemer med at synke kapslerne, kan åbne disse og komme indholdet i et halvt glas ikke-kulsyreholdigt vand. Der må ikke anvendes andre væsker, da den gastro-resistente coating kan blive opløst. Omrør og drik væsken med pellets straks eller inden for 30 minutter. Skyl glasset med et halvt glas vand og drik dette. Pellets må ikke tygges eller knuses.

For patienter, der slet ikke kan synke, kan kapslerne åbnes og indholdet opslæmmes i vand uden kuldioxid og administreres gennem en ernæringssonde. Det er vigtigt, at den udvalgte sprøjte og sondes egnethed er testet grundigt før anvendelse. For instruktioner om tilberedning og administration af lægemidlet, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for substituerede benzimidazoler eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført under pkt.  6.1.

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ved forekomst af et eller flere alarmsymptomer (f.eks. betydeligt, utilsigtet vægttab, tilbagevendende opkastning, dysfagi, hæmatemese eller melæna), og når der er mistanke om eller forekomst af gastrisk ulcer, bør malignitet udelukkes, da behandling med esomeprazol kan dæmpe symptomerne og forsinke en diagnose.

Brug over længere tid

Patienter på langtidsbehandling (især patienter, der behandles i mere end et år) bør kontrolleres regelmæssigt.

Efter-behov-behandling

Patienter på efter-behov-behandling skal instrueres i at kontakte deres læge, hvis deres symptomer ændrer karakter.

Eradikation af *Helicobacter pylori*

Ved ordinering af esomeprazol til eradikation af *Helicobacter pylori* bør mulige lægemiddelinteraktioner tages i betragtning for alle bestanddele i tripelbehandlingen. Clarithromycin er en potent inhibitor af CYP3A4, og som følge heraf bør kontraindikationer og interaktioner for clarithromycin tages med i betragtning ved anvendelse af tripelbehandlingen til patienter, der samtidig tager andre lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4, såsom cisaprid.

Gastrointestinale infektioner

Behandling med protonpumpehæmmerekan føre til en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner, såsom *Salmonella* og *Campylobacter* (se pkt.  5.1).

Absorption af vitamin B12

Esomeprazol kan i lighed med alle syreblokerende lægemidler reducere absorptionen af vitamin B12 (cyancobalamin) som følge af hypo- eller aklorhydri. Dette skal tages med i betragtning hos patienter med reducerede kropsdepoter eller risikofaktorer for reduceret absorption af vitamin B12 ved langtidsbehandling.

Hypomagnesiæmi

Svær hypomagnesiæmi er rapporteret hos patienter behandlet med syrepumpehæmmer (PPI’er) som esomeprazol i mindst tre måneder og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige tegn på hypomagnesiæmi, såsom træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi, kan forekomme, men de kan begynde snigende og kan overses. Hos de fleste berørte patienter forbedredes hypomagnesiæmi efter magnesiumerstatning og seponering af PPI.

For patienter, der forventes at være på langvarig behandling, eller som tager PPI’er med digoxin eller lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika), bør sundhedspersonalet overveje måling af magnesiumniveauer før start på PPI-behandling og periodisk under behandlingen.

Risiko for frakturer

Protonpumpehæmmere kan, især hvis de anvendes ved høje doser og over lang tid (> 1 år), i beskedent omfang øge risikoen for hofte-, håndleds- og rygsøjlefraktur, overvejende hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre anerkendte risikofaktorer. Observationsstudier tyder på, at protonpumpehæmmere kan øge den generelle risiko for fraktur med 10‑40 %. Noget af denne forøgelse kan skyldes andre risikofaktorer. Patienter med risiko for osteoporose skal modtage behandling i overensstemmelse med aktuelle, kliniske retningslinjer, og de bør have en tilstrækkelig indtagelse 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 Ulcerex. 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 frarådes (se pkt.  4.5). Hvis en kombination af atazanavir og en protonpumpehæmmer vurderes uundgåelig, anbefales tæt klinisk overvågning kombineret med en forøgelse af dosen af atazanavir til 400 mg med 100 mg ritonavir. Esomeprazol 20 mg bør ikke overskrides.

Esomeprazol er en CYP2C19-inhibitor. Ved start eller afslutning af behandling med esomeprazol bør muligheden for interaktioner med lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19, tages med i betragtning. Der er observeret en interaktion mellem clopidogrel og esomeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske relevans af denne interaktion er uvis. Som en sikkerhedsforanstaltning bør samtidig brug af esomeprazol og clopidogrel frarådes.

Ved ordinering af esomeprazol til efter-behov-behandling skal implikationer for interaktioner med andre lægemidler som følge af fluktuerende plasmakoncentrationer af esomeprazol tages med i betragtning, se pkt. 4.5.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs) så som erythema multiforme (EM), Stevens‑Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), hvilke kan være livstruende, er kun meget sjældent indberettet i forbindelse med esomeprazolbehandling.

Patienter bør informeres om tegn og symptomer på de alvorlige hudreaktioner EM/SJS/TEN/DRESS og bør straks søge lægehjælp, hvis de observerer nogen tegn eller symptomer på disse.

Esomeprazol bør seponeres straks ved tegn og symptomer på alvorlige hudreaktioner og yderligere medicinsk behandling/nøje monitorering skal iværksættes efter behov.

Genbehandling bør ikke foretages hos patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

Interferens med laboratorietest

Forhøjet Chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør Ulcerex 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.

Ulcerex indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. kapsel, dvs. det er i det væsentlige natriumfri.

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

Effekter af esomeprazol på farmakokinetikken for andre lægemidler

*Proteaseinhibitorer*

Det er blevet rapporteret, at omeprazol interagerer med nogle proteaseinhibitorer. Den kliniske betydning af og mekanismerne bag disse rapporterede interaktioner er ikke altid kendt. Forhøjet gastrisk pH under omeprazol-behandling kan muligvis ændre absorptionen af proteaseinhibitorerne. Andre mulige interaktionsmekanismer er via inhibering af CYP2C19.

For atazanavir og nelfinavir er rapporteret reducerede serumniveauer ved administration sammen med omeprazol, og samtidig administration frarådes. Samtidig administration af omeprazol (40 mg en gang daglig) med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg til raske frivillige resulterede i en væsentlig reduktion i atazanavir-eksponering (ca. 75 % fald i AUC, Cmax og Cmin). En forøgelse af atazanavir-dosen til 400 mg kompenserede ikke for virkningen af omeprazol på atazanavir-eksponering. Samtidig administration af omeprazol (20 mg en gang daglig) og atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til raske frivillige resulterede i et fald på ca. 30 % i atazanavir-eksponeringen sammenlignet med den eksponering, der observeredes med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg en gang daglig uden omeprazol 20 mg en gang daglig.

Samtidig administration af omeprazol (40 mg en gang daglig) reducerede nelfinavirs middel-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 de tilsvarende farmakodynamiske effekter og farmakokinetiske egenskaber hos omeprazol og esomeprazol frarådes samtidig administration af esomeprazol og atazanavir (se pkt. 4.4), og samtidig administration af esomeprazol og nelfinavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

For saquinavir (med samtidig ritonavir) er rapporteret forøgede serumniveauer (80‑100 %) under samtidig omeprazol-behandling (40 mg en gang daglig). Behandling med omeprazol 20 mg en gang daglig havde ingen effekt på eksponeringen af darunavir (med samtidig ritonavir) og amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg en gang daglig havde ingen effekt på eksponeringen af amprenavir (med og uden samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg en gang daglig havde ingen effekt på eksponeringen af lopinavir (med samtidig 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 mavesyrehæmmende virkning fra esomeprazol og andre PPI’er kan muligvis mindske eller øge absorptionen af lægemidler med gastrisk pH-afhængig absorption. Som med andre lægemidler, der reducerer mavesyren i mave-tarm-kanalen, kan absorptionen af lægemidler såsom ketoconazol, itraconazol og erlotinib mindskes under behandling med esomeprazol, og absorptionen af digoxin kan øges under behandling med esomeprazol. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoxin hos raske personer forøgede biotilgængeligheden af digoxin med 10 % (op til 30 % hos to ud af ti personer). Digoxintoksicitet er sjældent rapporteret. Der skal dog udvises forsigtighed, når esomeprazol gives ved høje doser hos ældre patienter. Terapeutisk lægemiddelovervågning af digoxin bør herefter forstærkes.

Lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19

Esomeprazol inhiberer CYP2C19, det vigtigste enzym i metaboliseringen af esomeprazol. Når esomeprazol kombineres med lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19, såsom diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin, osv., kan plasmakoncentrationerne af disse lægemidler derfor øges, og en dosisreduktion kan være nødvendig. Dette bør tages med i betragtning, især ved ordinering af esomeprazol til efter-behov-behandling.

*Diazepam*

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

*Phenytoin*

Samtidig administration af 40 mg esomeprazol resulterede i et 13 % fald i lavpunktsplasmaniveauer af phenytoin hos epileptiske patienter. Det anbefales at overvåge plasmakoncentrationerne af phenytoin, når behandling med esomeprazol indledes eller afbrydes.

*Voriconazol*

Omeprazol (40 mg en gang daglig) forøgede voriconazols (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 doser til raske forsøgspersoner 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 resulterede samtidig administration af 40 mg esomeprazol i en 32 % stigning i arealet under plasmakoncentration-tids-kurven (AUC) og en 31 % forlængelse af eliminationshalveringstiden (t1/2), men ingen signifikant stigning i de maksimale plasmaniveauer af cisaprid. Det lidt forlængede QTc-interval, der observeredes efter administration af cisaprid alene, blev ikke yderligere forlænget, når cisaprid blev givet i kombination med esomeprazol (se også pkt. 4.4).

*Warfarin*

Samtidig administration af 40 mg esomeprazol til warfarin-behandlede patienter i et klinisk forsøg viste, at koagulationstiderne lå inden for det accepterede interval. Efter markedsføring er der imidlertid indberettet nogle få isolerede tilfælde af forhøjet INR af klinisk signifikans under samtidig behandling. Overvågning anbefales ved start og afslutning af samtidig esomeprazolbehandling under behandling med warfarin eller andre coumarinderivater.

*Clopidogrel*

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 oralt dagligt), hvilket resulterede i nedsat eksponering for den aktive metabolit af clopidogrel med et gennemsnit på 40 % og resulterede i mindsket maksimal hæmning af (ADP- induceret) blodpladeaggregering på gennemsnitligt 14 %.

I et studie med raske forsøgspersoner var der en mindsket eksponering på næsten 40 % af den aktive metabolit af clopidogrel, når der blev givet en fast dosiskombination med esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg samtidigt med clopidogrel sammenlignet med clopidogrel alene.

De maksimale niveauer for hæmning af (ADP-induceret) blodpladeaggregering hos disse forsøgspersoner var imidlertid ens i begge grupper.

Uoverensstemmende data vedrørende kliniske implikationer af denne PK-/PD-interaktion, hvad angår større kardiovaskulære hændelser, er rapporteret fra både observationsstudier og kliniske studier. Som sikkerhedsforanstaltning bør samtidig brug af clopidogrel frarådes.

Undersøgte lægemidler uden klinisk relevante interaktioner

*Amoxicillin og quinidin*

Esomeprazol har vist sig ikke at have nogen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken for amoxicillin eller quinidin.

*Naproxen eller rofecoxib*

Studier, der evaluerede samtidig administration af esomeprazol og enten naproxen eller rofecoxib, identificerede ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner i løbet af korttidsstudier.

Effekter af andre lægemidler på farmakokinetikken for esomeprazol

*Lægemidler, der hæmmer CYP2C19 og/eller CYP3A4*

Esomeprazol metaboliseres af CYP2C19 og CYP3A4. Samtidig administration af esomeprazol og en CYP3A4-inhibitor, clarithromycin (500 mg to gange daglig), resulterede i en fordobling af eksponeringen (AUC) for esomeprazol. Samtidig administration af esomeprazol og en kombineret inhibitor af CYP2C19 og CYP 3A4 kan resultere i mere end en fordobling af esomeprazol-eksponeringen. CYP2C19- og CYP3A4-inhibitoren voriconazol forøgede omeprazol-AUCτmed 280 %. En dosisjustering af esomeprazol er ikke generelt nødvendig i nogen af disse situationer. En dosisjustering bør dog overvejes hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og hvis langtidsbehandling er indiceret.

*Lægemidler, der inducerer CYP2C19 og/eller CYP3A4*

Lægemidler, som, man ved, inducerer CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (såsom rifampicin og prikbladet perikum), kan føre til reducerede serumniveauer af esomeprazol ved en forøgelse af esomeprazol-metabolismen.

*Pædiatrisk population*

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er for esomeprazol utilstrækkelige, kliniske data om eksponerede graviditeter. Omeprazoldata fra et stort antal eksponerede graviditeter fra epidemiologiske studier viser ingen tegn på en misdannende eller føtotoksisk effekt med den racemiske blanding. Dyrestudier med esomeprazol indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår embryo/fosterudvikling. Dyrestudier med den racemiske blanding indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, fødsel eller postnatal udvikling. Der bør udvises forsigtighed ved ordinering til gravide kvinder.

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

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

Amning

Det er uvist, om esomeprazol udskilles i human mælk. Data for virkningen af esomeprazol hos nyfødte/spædbørn er utilstrækkelige. Esomeprazol må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

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

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Esomeprazol påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger såsom svimmelhed (ikke almindelig) og synsforstyrrelser (sjælden) er ikke almindelige (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 blevet identificeret eller er der mistanke om i det kliniske forsøgsprogram for esomeprazol og efter markedsføring. Ingen viste sig dosisrelaterede.

Bivirkningerne klassificeres efter frekvenserne: Meget almindelige (≥1/10), almindelige (≥1/100 til <1/10), ikke almindelige (≥1/1 000 til <1/100),

sjældne (≥1/10 000 til <1/1 000), meget sjældne (<1/10 000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Frekvens** | **Bivirkninger** |
| Blod og lymfesystem | Sjældne | Leukopeni, trombocytopeni |
| Meget sjældne | Agranulocytose, pancytopeni |
| Immunsystemet | Sjældne | Overfølsomhedsreaktioner, f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaktion/shock |
| Metabolisme og ernæring | Ikke almindelig | Perifert ødem |
| Sjældne | Hyponatræmi |
| Frekvens ikke kendt | Hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4.), svær hypomagnesiæmi kan være forbundet med hypocalciæmi. Hypomagnesiæmi kan også føre tilhypokaliæmi. |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Insomni |
| Sjældne | Agitation, konfusion, depression |
| Meget sjældne | Aggression, hallucinationer |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Svimmelhed, paræstesi, somnolens |
| Sjældne | Smagsforstyrrelse |
| Øjne | Sjældne | Sløret syn |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Vertigo |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjældne | Bronkospasme |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Abdominalsmerter, konstipation, diaré, flatulens, kvalme/opkastning, benigne gastriske polypper |
| Ikke almindelig | Mundtørhed |
| Sjældne | Stomatitis, gastrointestinal candidiasis |
| Frekvens ikke kendt | Mikroskopisk kolit |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Forhøjede niveauer af leverenzymer |
| Sjældne | Hepatitis med eller uden gulsot |
| Meget sjældne | Leversvigt, encefalopati hos patienter med i forvejen eksisterende leversygdom |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Dermatitis, pruritus, udslæt, urticaria |
| Sjældne | Alopeci, lysfølsomhed |
| Meget sjældne | Erythema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| Frekvens ikke kendt | Subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4). |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig | Fraktur af hofte, håndled eller rygsøjle (se pkt. 4.4.) |
| Sjældne | Artralgi, myalgi |
| Meget sjældne | Muskelsvaghed |
| Nyrer og urinveje | Meget sjældne | Interstitiel nefrit; Hos nogle patienter er der samtidig rapporteret om nyresvigt. |
| Det reproduktive system og mammae | Meget sjældne | Gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Sjældne | Utilpashed, øget svedproduktion |

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 280 mg, var mave-tarm-symptomer og svaghed. Enkeltdoser af 80 mg esomeprazol var uden hændelser. Der er intet kendt specifikt antidot. Esomeprazol er i vid udstrækning plasmaproteinbundet og er derfor ikke umiddelbart dialyserbar. Som ved ethvert tilfælde af overdosering skal behandlingen være symptomatisk, og generelle understøttende tiltag skal iværksættes.

**4.10 Udlevering**

 **B**

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Midler mod syrerelaterede forstyrrelser, protonpumpehæmmere, ATC-kode: A02BC05.

Esomeprazol er *S*-isomeren af omeprazol, som reducerer mavesyreudskillelse ved hjælp af en specifik målrettet virkningsmekanisme. Det er en specifik inhibitor af syrepumpen i parietalcellen. *R*- og *S*-isomeren af omeprazol har tilsvarende farmakodynamisk aktivitet.

Virkningsmekanisme

Esomeprazol er en svag base, som opkoncentreres og omdannes til den aktive form i det stærkt sure miljø i parietalcellens sekretoriske canaliculi, hvor det hæmmer enzymet H+K+-ATPase – syrepumpen og hæmmer både basal og stimuleret syreudskillelse.

Farmakodynamisk virkning

Efter oral dosering med esomeprazol 20 mg og 40 mg indtræder virkningsstarten inden for en time. Efter gentagen administration af 20 mg esomeprazol en gang daglig i fem dage er det gennemsnitlige, maksimale syreoutput efter pentagastrin-stimulering faldet 90 % ved måling 6‑7 timer efter dosering på dag fem.

Efter fem dage med oral dosering med 20 mg og 40 mg esomeprazol blev et intragastrisk pH på over 4 opretholdt i et gennemsnitligt tidsrum på henholdsvis 13 timer og 17 timer over 24 timer hos symptomatiske GERD-patienter. Den andel af patienter, der opretholdt et intragastrisk pH på over 4 i mindst 8, 12 og 16 timer, var for esomeprazol 20 mg henholdsvis 76 %, 54 % og 24 %. De tilsvarende andele for esomeprazol 40 mg var 97 %, 92 % og 56 %.

Der er ved brug af AUC som en surrogatparameter for plasmakoncentrationen vist et indbyrdes forhold mellem inhibering af syreudskillelse og eksponering.

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

En uges behandling med esomeprazol 20 mg to gange daglig og passende antibiotika resulterede i succesfuld eradikation af *H. pylori* hos ca. 90 % af patienterne.

Efter eradikationsbehandling i en uge er der intet behov for efterfølgende monoterapi med antisekretoriske lægemidler for effektiv ulcerheling og symptomfjernelse ved ukomplicerede duodenale ulcera.

I et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret klinisk studie blev patienter med endoskopisk bekræftet peptisk ulcerblødning, der var 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 en intravenøs infusion over 30 minutter, efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 8 mg pr. time eller placebo i 72 timer. Efter den indledende 72 timers periode fik alle patienter ikke-blindet 40 mg oral esomeprazol i 27 dage til syresuppression. Forekomsten af fornyet blødning inden for 3 dage var 5,9 % i den esomeprazol-behandlede gruppe sammenlignet med 10,3 % for placebogruppen. 30 dage efter behandling var forekomsten af fornyet blødning i den esomeprazol-behandlede versus den placebobehandlede gruppe 7,7 % versus 13,6 %.

Under behandling med antisekretoriske lægemidler stiger serumgastrin som reaktion på den reducerede syreudskillelse. CgA-niveauet stiger også som følge af nedsat mavesyre. Det forhøjede CgA-niveau kan påvirke undersøgelser for neuroendokrine tumorer. Publicerede rapporter tyder på, at behandlingen med protonpumpeinhibitorer bør stoppes mellem 5 dage og 2 uger før CgA-målingen. Dette skal medføre, at CgAniveauet, der kan være fejlagtigt forhøjet som følge af PPI-behandlingen, vender tilbage til referenceintervallet.

Hos både børn og unge er der under langtidsbehandling med esomeprazol set et øget antal ECL-celler, hvilket muligvis er relateret til det forhøjede serumgastrin. Fundene anses ikke for at have nogen klinisk betydning.

Under langtidsbehandling med antisekretoriske lægemidler er der rapporteret om forekomst af glandulære cyster ved en noget forhøjet frekvens. Disse ændringer er en fysiologisk konsekvens af udtalt inhibering af syreudskillelse, er godartede og har vist sig at være reversible.

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

Klinisk virkning og sikkerhed

I to studier med ranitidin som en aktiv komparator viste esomeprazol en bedre virkning ved heling af gastriske ulcera hos patienter, der brugte NSAID’er, herunder COX-2-selektive NSAID’er.

I to studier med placebo som komparator viste esomeprazol en bedre virkning til forebyggelse af gastriske og duodenale ulcera hos patienter, der brugte NSAID’er (>60 år og/eller med et tidligere ulcer), herunder COX-2-selektive NSAID’er.

Pædiatrisk population

I et studie med pædiatriske GERD-patienter (< 1 til 17 år), der fik PPI-behandling over længere tid, udviklede 61 % af børnene lave grader af ECL-cellehyperplasi uden nogen kendt klinisk betydning og uden udvikling af atrofisk gastrit eller karcinoide tumorer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Esomeprazol er syrelabil og administreres oralt som gastroresistente pellets. *In vivo*-omdannelse til *R*-isomeren er ubetydelig. Absorption af esomeprazol er hurtig med maksimale plasmaniveauer ca. 1‑2 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed er 64 % efter en enkelt dosis af 40 mg og stiger til 89 % efter gentagen administration en gang daglig. For 20 mg esomeprazol er de tilsvarende værdier henholdsvis 50 % og 68 %.

Fødeindtagelse både forsinker og nedsætter absorptionen af esomeprazol. Dette har dog ingen signifikant indflydelse på virkningen af esomeprazol på det intragastriske pH.

Fordeling

Det tilsyneladende distributionsvolumen ved steady state er hos raske personer ca. 0,22 l/kg kropsvægt. Esomeprazol er 97 % plasmaproteinbundet.

Biotransformation

Esomeprazol metaboliseres fuldstændigt af cytochrom P450-systemet (CYP). Den største del af metabolismen af esomeprazol er afhængig af det polymorfe CYP2C19, der er ansvarlig for dannelsen af hydroxy- og desmethylmetabolitterne af esomeprazol. Den resterende del er afhængig af en anden specifik isoform, CYP3A4, der er ansvarlig for dannelsen af esomeprazolsulfon, den vigtigste metabolit i plasma.

Elimination

Parametrene nedenfor afspejler overvejende farmakokinetikken hos personer med et funktionelt CYP2C19-enzym, ”extensive metabolisers”.

Den totale plasma-clearance er ca. 17 l/time efter en enkelt dosis og ca. 9 l/time efter gentagen administration. Halveringstiden for plasmaeliminering er ca. 1,3 timer efter gentagen dosering en gang daglig. Esomeprazol elimineres fuldstændigt fra plasma mellem doserne uden tendens til akkumulering under administration en gang daglig.

De vigtigste metabolitter af esomeprazol har ingen virkning på gastrisk syreudskillelse. Næsten 80 % af en oral dosis af esomeprazol udskilles som metabolitter i urinen, den resterende del i fæces. Mindre end 1 % af det oprindelige lægemiddel findes i urin.

Linearitet/non-linearitet

Farmakokinetikken for esomeprazol er blevet undersøgt i doser på op til 40 mg to gange daglig. Arealet under plasmakoncentration-tids-kurven stiger ved gentagen administration af esomeprazol. Denne stigning er dosisafhængig og resulterer i en mere end dosisproportional stigning i AUC ved gentagen administration. Denne tids- og dosisafhængighed skyldes et fald i første passage-metabolisme og systemisk clearance, der sandsynligvis forårsages af en inhibering af CYP2C19-enzymet ved hjælp af esomeprazol og/eller dets sulfonmetabolit.

Særlige patientpopulationer

*Patienter med nedsat metabolisme (Poor metabolisers)*

Cirka 2,9 ± 1,5 % af befolkningen mangler et funktionelt CYP2C19-enzym. Patienter med en nedsat metabolisme kaldes ”poor metabolisers”. Hos disse personer katalyseres metabolismen af esomeprazol sandsynligvis overvejende af CYP3A4. Efter gentagen administration en gang daglig af 40 mg esomeprazol var middelarealet under plasmakoncentration-tids-kurven ca. 100 % højere hos ”poor metabolisers” end hos personer med et funktionelt CYP2C19-enzym (”extensive metabolisers”). Gennemsnitlige, maksimale plasmakoncentrationer steg med ca. 60 %. Disse fund har ingen betydning for doseringen af esomeprazol.

*Køn*

Efter en enkelt dosis af 40 mg esomeprazol er middelarealet under plasmakoncentration-tids-kurven ca. 30 % højere hos kvinder end hos mænd. Der ses ingen kønsforskel efter gentagen administration en gang daglig. Disse fund har ingen betydning for doseringen af esomeprazol.

*Nedsat leverfunktion*

Metabolismen af esomeprazol hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion kan være reduceret. Metabolismehastigheden falder hos patienter med svært nedsat leverfunktion og resulterer i en fordobling af arealet under plasmakoncentration-tids-kurven for esomeprazol. Et maksimum på 20 mg bør derfor ikke overskrides hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Esomeprazol eller dets vigtigste metabolitter viser ingen tendens til at akkumulere ved dosering en gang daglig.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da nyren er ansvarlig for udskillelsen af metabolitterne af esomeprazol, men ikke for elimineringen af den oprindelige forbindelse, forventes metabolismen af esomeprazol ikke at være ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Ældre*

Metabolismen af esomeprazol er ikke signifikant ændret hos ældre personer (71‑80 år).

Pædiatrisk population

*Unge i alderen 12-18 år:*

Efter gentagen dosisadministration af 20 mg og 40 mg esomeprazol svarede den totale eksponering (AUC) og tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration af lægemidlet (tmax) hos 12 til 18-årige til, hvad der ses hos voksne for begge doser af esomeprazol.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogent potentiale samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Følgende bivirkninger er ikke observeret i kliniske studier, men er set i dyrestudier efter eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante:

Karcinogenicitetsstudier med rotter med den racemiske blanding har vist gastrisk ECL-cellehyperplasi og carcinoider. Disse gastriske virkninger hos rotter er resultatet af vedvarende, udtalt hypergastinæmi som følge af nedsat mavesyreproduktion og er observeret efter langvarig behandling af rotter med mavesyresekretionshæmmere.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

*Kapselindhold:*

*Rå pellets:*

Kappa-Carrageenan, Ph. Eur.

Mikrokrystallinsk cellulose

Mannitol

Natriumhydroxid

Natriumhydrogencarbonat

*Isolerende coating:*

Polyvinylalkohol-PEG-copolymer

Natriumhydroxid

Talkum

Titandioxid (E171)

Kolloid hydreret silica

*Gastroresistent coating:*

Metacrylsyreethylacrylatcopolymer (1:1) dispersion 30 procent

Triethylcitrat

Talkum

Titandioxid (E171).

*Kapsler:*

Ulcerex 20 mg enterokapsler, hårde:

*Hætte:*

Gelatine

Titandioxid (E171)

Jernoxid gul (E172)

Krop:

Gelatine

Titandioxid (E171)

Ulcerex 40 mg enterokapsler, hårde:

*Hætte:*

Gelatine

Jernoxid rød (E172)

Titandioxid (E171)

Jernoxid gul (E172)

Krop:

Gelatine

Titandioxid (E171)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 25℃.

Beholderen skal være tæt tillukket for at beskytte mod fugt. Opbevares i den originale yderpakning (blister) for at beskytte mod fugt.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Plastikbeholder af højdensitetspolyethylen med en kapsel med tørremiddel indeholdt i et polypropylen-låg eller i polyamid-aluminium-PVC/aluminium-blister.

Pakningsstørrelser:

Blister

*Ulcerex 20 mg enterokapsler, hårde*

7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 100 kapsler

*Ulcerex 40 mg gastroresistente kapsler*

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 100 kapsler

HDPE plastikbeholdere

*Ulcerex 20 mg enterokapsler, hårde*

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 100 kapsler

*Ulcerex 40 mg enterokapsler*

14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 100 kapsler

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler for bortskaffelse.

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

Administration gennem ernæringssonde:

1. Åbn kapslen og tøm indholdet i en passende sprøjte og fyld sprøjten med ca. 25 ml vand og ca. 5 ml luft. For nogle sonder kan opslæmning i 50 ml vand være nødvendig, for at undgå at pellets tilstopper sonden.
2. Omryst sprøjten umiddelbart efter for at fordele pellets jævnt i hele suspensionen.
3. Hold sprøjten med spidsen opad og check at spidsen ikke er stoppet til.
4. Fastgør sprøjten til sonden, mens ovenstående position opretholdes.
5. Omryst sprøjten og vend den med spidsen pegende nedad. Injicér umiddelbart derefter 5-10 ml ind i sonden.

Vend sprøjten om efter injektion og omryst (sprøjten skal holdes med spidsen opad for at undgå, at spidsen stopper til).

1. Vend sprøjten med spidsen nedad og injicér umiddelbart derefter yderligere 5-10 ml ind i sonden.

Gentag denne procedure, indtil sprøjten er tom.

1. Fyld sprøjten med 25 ml vand og 5 ml luft og gentag om nødvendigt trin 5 for at udskylle evt. tilbageværende rester. For nogle sonder kan det være nødvendigt med 50 ml vand.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Aristo Pharma GmbH

Wallenroder Str. 8-10

13435 Berlin

Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 20 mg: 47056

 40 mg: 47057

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 10. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

 18. marts 2025