

 1. juli 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Esomeprazol "Oresund Pharma", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

33395

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esomeprazol "Oresund Pharma"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 40 mg esomeprazol (som natriumsalt).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Dette lægemiddel indeholder <1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg dvs. i det væsentlige fri for natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt porøst pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Esomeprazol "Oresund Pharma" er indiceret til voksne til behandling af:

* Gastrisk antisekretorisk behandling når oral administration ikke er mulig, som fx:
	+ Gastroesofageal reflukssygdom (GERD) hos patienter med esofagitis og/eller svære reflukssymptomer.
	+ Heling af ulcus ventriculi associeret med NSAID-behandling.
	+ Forebyggelse af ulcus ventriculi og ulcus doudeni associeret med NSAID-behandling hos risikopatienter.
* Forebyggelse af gentagne blødninger efter terapeutisk endoskopi for akut blødende ulcus ventriculi eller ulcus duodeni.

Esomeprazol "Oresund Pharma" er indiceret til børn og unge fra 1-18 år til behandling af:

* Gastrisk antisekretorisk behandling, når oral administration ikke er mulig, som fx:
	+ Gastroesofageal reflukssygdom (GERD) hos patienter med erosiv refluksesofagitis og/eller svære reflukssymptomer

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Voksne

*Gastrisk antisekretorisk behandling, når oral administration ikke er mulig.*

Patienter, som ikke kan indtage behandling oralt, kan behandles parenteralt med 20-40 mg én gang dagligt. Patienter med refluks esofagitis bør behandles med 40 mg én gang dagligt. Patienter der behandles for symptomatisk reflukssygdom, bør behandles med 20 mg én gang dagligt.

Til heling af ulcus ventriculi associeret med NSAID behandling er den sædvanlige dosis 20 mg én gang dagligt. Til forebyggelse af ulcus ventriculi og ulcus duodeni associeret med NSAID-behandling, bør risikopatienter behandles med 20 mg én gang dagligt.

Normalt anvendes den intravenøse behandling kortvarigt og bør erstattes af oral behandling hurtigst muligt.

*Forebyggelse af gentagne blødninger for ulcus ventriculi og ulcus duodeni*

Efter terapeutisk endoskopi for akut blødende ulcus ventriculi eller ulcus duodeni, bør 80 mg gives som en bolusinfusion over et tidsrum på 30 minutter, efterfulgt af kontinuerlig intravenøs infusion af 8 mg/time givet i 3 dage (72 timer).

Den parenterale behandlingsperiode bør efterfølges af oral syresuppression.

Administration

For instruktioner om tilberedning af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**Injektion**

40 mg dosis

5 ml af den tilberedte opløsning (8 mg/ml) bør gives som en intravenøs injektion over et tidsrum på mindst 3 minutter.

20 mg dosis

2,5 ml eller halvdelen af den tilberedte opløsning (8 mg/ml) bør gives som en intravenøs injektion over et tidsrum på mindst 3 minutter. Tiloversbleven opløsning kasseres.

**Infusion**

40 mg dosis

Den tilberedte opløsning bør gives som en intravenøs infusion over et tidsrum på 10-30 minutter.

20 mg dosis

Halvdelen af den tilberedte opløsning bør gives som en intravenøs infusion over et tidsrum på 10-30 minutter. Tiloversbleven opløsning kasseres.

80 mg bolusdosis

Den tilberedte opløsning bør gives som en kontinuerlig intravenøs infusion over et tidsrum på 30 minutter.

8 mg/time dosis

Den tilberedte opløsning bør gives som en kontinuerlig intravenøs infusion over et tidsrum på 71,5 timer (beregnet infusionshastighed på 8 mg/time. Se pkt. 6.3 angående opbevaringstid for den tilberedte opløsning).

Særlige patientgrupper

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig 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*

GERD: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens. Hos patienter med svær leverinsufficiens bør en daglig dosis på maksimalt 20 mg Esomeprazol "Oresund Pharma" ikke overskrides (se pkt. 5.2).

Blødende ulcus: Dosisjustering er ikke nødvendigt hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens. For patienter med svær leverinsufficiens kan en kontinuerlig intravenøs infusion af 4 mg/time over et tidsrum på 71,5 timer være tilstrækkeligt, efter en initial bolusdosis på 80 mg Esomeprazol "Oresund Pharma" (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

*Pædiatrisk population*

Dosering

*Børn og unge fra 1-18 år*

*Gastrisk antisekretorisk behandling, når oral administration ikke er mulig.*

Patienter, som ikke kan indtage behandling oralt kan behandles parenteralt én gang dagligt, som en del af et fuldt behandlingsforløb mod GERD (se doser i nedenstående tabel).

Normalt anvendes den intravenøse behandling kortvarigt og bør erstattes af oral behandling hurtigst muligt.

**Anbefalede intravenøse doser af esomeprazol**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Behandling af erosiv refluksesofagitis** | **Symptomatisk behandling af GERD** |
| 1-11 år | Vægt <20 kg: 10 mg én gang dagligtVægt ≥20 kg: 10 mg eller 20 mg én gang dagligt | 10 mg én gang dagligt |
| 12-18 år | 40 mg én gang dagligt | 20 mg én gang dagligt |

Administration

For instruktioner om tilberedning af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**Injektion**

40 mg dosis

5 ml af den tilberedte opløsning (8 mg/ml) bør gives som en intravenøs injektion over et tidsrum på mindst 3 minutter.

20 mg dosis

2,5 ml eller halvdelen af den tilberedte opløsning (8 mg/ml) bør gives som en intravenøs injektion over et tidsrum på mindst 3 minutter. Tiloversbleven opløsning kasseres.

10 mg dosis

1,25 ml af den tilberedte opløsning (8 mg/ml) bør gives som en intravenøs injektion over et tidsrum på mindst 3 minutter. Tiloversbleven opløsning kasseres.

**Infusion**

40 mg dosis

Den tilberedte opløsning bør gives som en intravenøs infusion over et tidsrum på 10-30 minutter.

20 mg dosis

Halvdelen af den tilberedte opløsning bør gives som en intravenøs infusion over et tidsrum på 10-30 minutter. Tiloversbleven opløsning kasseres.

10 mg dosis

En fjerdedel af den tilberedte opløsning bør gives som en intravenøs infusion over et tidsrum på 10-30 minutter. Tiloversbleven opløsning kasseres.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, andre 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**

Ved tilstedeværelse af alarmsymptomer (fx signifikant utilsigtet vægttab, gentagne opkastninger, dysfagi, haematemesis eller melaena), og såfremt der er mistanke om, eller bekræftet ulcus ventriculi, skal muligheden for malign lidelse udelukkes, da behandlingen med Esomeprazol "Oresund Pharma" kan lindre symptomerne og derved forsinke diagnosen.

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

Esomeprazol kan som alle andre syrehæmmere reducere absorptionen af B12-vitamin (cyanocobalamin), som følge af hypo- eller achlorhydri. Der bør tages hensyn til dette, hvis patienten har mangel på dette vitamin i kroppen eller andre risikofaktorer, der kan reducere optagelsen af B12-vitamin i forbindelse med langtidsbehandling.

Hypomagnesiæmi

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 stille og kan blive overset. Tilstanden forbedres hos de fleste patienter efter magnesium erstatning og seponering af PPI. Sundhedspersoner bør overveje 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).

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

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 laboratorieprøver

Forhøjet chromogranin A (CgA) niveauer kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå denne interferens bør esomeprazolbehandlingen 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.

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

**Esomeprazols virkninger på andre lægemidlers farmakokinetik**

Proteasehæmmere

Interaktion mellem omeprazol og nogle proteasehæmmere har været rapporteret. Den kliniske betydning og mekanismerne bag disse rapporterede interaktioner kendes ikke altid. Øget gastrisk pH under omeprazolbehandling kan ændre absorptionen af proteasehæmmerne. Andre mulige interaktionsmekanismer er via hæmning af CYP2C19.

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 til 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 atazanavireksponeringen. 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 gennemsnitlig nelfinavir AUC, Cmax og Cmin med 36-39 %, og gennemsnitlig 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 øgede serumværdier (80-100 %) under samtidig behandling med omeprazol (40 mg qd). Behandling med omeprazol 20 mg qd havde ingen effekt på eksponeringen af darunavir (ved samtidig administration af ritonavir) og amprenavir (ved samtidig administration af ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg qd havde ingen effekt på eksponeringen af amprenavir (med og uden samtidig administration af ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg qd havde ingen effekt på eksponeringen af lopinavir (ved samtidig administration af ritonavir).

Methotrexat

Ved samtidig administration med PPI’er er det 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 ezomeprazolbehandling og andre PPI’er kan muligvis mindske eller øge absorptionen af lægemidler med en gastrisk 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 metaboliseringen af esomeprazol. Når esomeprazol kombineres med lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19, fx diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin etc., kan plasmakoncentrationen af disse lægemidler øges, og det kan være nødvendigt med en dosisreduktion. Der er ikke udført *in vivo* interaktionsforsøg med højdosis intravenøs behandling (80 mg + 8 mg/time). Effekten af esomeprazol på lægemidler, der metaboliseres af CYP2C19, kan være mere udtalt ved denne behandling, og patienter bør overvåges nøje med hensyn til bivirkninger i de 3 dage, den intravenøse behandling varer.

Diazepam

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

Phenytoin

Samtidig oral administration af 40 mg esomeprazol og phenytoin medførte en stigning på 13 % i det nedre 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 en af dens aktive metabolitter med hhv. 29 % og 69 %.

Cisaprid

Hos raske frivillige medførte samtidig oral administration af 40 mg esomeprazol og cisaprid 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 plasma-niveau. 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.

Warfarin

I et klinisk studie viste samtidig oral administration af 40 mg esomeprazol til patienter i warfarinbehandling, at koagulationstiden lå indenfor det accepterede tidsinterval. Få isolerede postmarketing rapporter har dog vist en klinisk signifikant øget INR ved samtidig behandling. Monitorering anbefales ved initiering og afslutning af samtidig esomeprazolbehandling under behandling med warfarin eller andre coumarin derivater.

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) trobmocytaggregation den samme i henholdsvis clopidogrel og clopidogrel + kombinationsgruppen (esomeprazol + acetylsalicylsyre).

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 eller quinidin*

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

*Naproxen eller rofecoxib*

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

Andre lægemidlers virkning på esomeprazols farmakokinetik

*Lægemidler, der hæmmer CYP2C19 og/eller CYP3A4*

Esomeprazol metaboliseres af CYP2C19 og CYP3A4. Samtidig oral administration af esomeprazol og en CYP3A4 hæmmer, clarithromycin (500 mg 2 gange dagligt), resulterede i en fordobling af eksponeringen (AUC) for esomeprazol. 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 perikon), kan medføre lavere serumniveauer af esomeprazol ved at øge metaboliseringen af esomeprazol.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Kliniske data for anvendelse af Esomeprazol "Oresund Pharma" 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. Dyreforsøg med esomeprazol indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår embryo/foster udvikling. Dyreforsøg med den racemiske blanding indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, fødsel eller postnatal udvikling. Forsigtighed bør udvises ved ordinering af Esomeprazol "Oresund Pharma" til gravide.

Data fra et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300-1000 graviditetsresultater) 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 må ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Dyreforsøg 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**

Ikke mærkning

Esomeprazol påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Bivirkninger såsom svimmelhed (ikke almindelig) og synsforstyrrelser (ikke almindelig) 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 efter enten oral eller intravenøs administration samt i forbindelse med post-marketing erfaringer med oral administration.

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).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Organklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Leukopenia, thrombocytopenia |
| Meget sjælden | Agranulocytose, pancytopenia |
| Immunsystemet | Sjælden | Hypersensitivitetsreaktioner, f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaktion/shock |
| Metabolisme og ernæring | Ikke almindelig | Perifere ødemer |
| Sjælden | Hyponatriæmia |
| Ikke kendt | Hypomagnesæmi (se pkt. 4.4); Alvorlig hypomagnesæmi 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 | Ikke almindelig | Uklart syn |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Svimmelhed |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden | Bronchospasmer |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Abdominale smerter, forstoppelse, diarré, flatulens, kvalme/opkastning, benigne gastriske polypper |
| Ikke almindelig | Mundtørhed |
| Sjælden | Stomatitis, gastrointestinal candidiasis |
| Ikke kendt | Mikroskopisk kolitis |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Forhøjede leverenzymer |
| Sjælden | Hepatitis med eller uden gulsot |
| Meget sjælden | Leversvigt, encephalopati hos patienter med forudeksisterende alvorlig leversygdom |
| Hud og subkutane væv | Almindelig | Reaktioner på administrationsstedet\* |
| Ikke almindelig | Dermatitis, pruritis, udslæt, urticaria |
| Sjælden | Alopecia, fotosensitivitet |
| Meget sjælden | Erythema multiforme, Stevens Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) |
| 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 nephritis; i nogle patienter er samtidig nyresvigt rapporteret |
| Det reproduktive system og mammae | Meget sjælden | Gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Sjælden | Utilpashed, øget svedtendens |

\*Reaktioner på administrationsstedet er hovedsageligt blevet observeret i et forsøg med høj-dosiseksponering over 3 dage (72 timer) (se pkt. 5.3).

Hos kritisk syge patienter, der har fået omeprazol (racematet) som intravenøs injektion, specielt i store mængder, er der i sjældne tilfælde rapporteret om irreversibelt svigtende syn, men der foreligger ingen kausal sammenhæng.

Pædiatrisk population

Der blev udført et randomiseret, åbent, multinationalt forsøg for at evaluere farmakokinetikken af gentagne intravenøse doser af esomeprazol én gang dagligt over 4 dage hos pædiatriske patienter fra 0 til 18 år (se pkt. 5.2). Sikkerhedsevalueringen omfattede i alt 57 patienter (8 børn i aldersgruppen 1-5 år). Sikkerhedsresultaterne svarer til esomaprazols kendte sikkerhedsprofil, og ingen nye sikkerhedssignaler blev identificeret.

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 tilsigtet overdosering. I forbindelse med en oral dosis på 280 mg blev der beskrevet gastrointerstinale symptomer og svaghed. Ved indtagelse af enkelte orale doser på 80 mg esomeprazol og intravenøse doser på 308 mg esomeprazol over et tidsrum på 24 timer sås ingen 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**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lægemidler til syrerelaterede sygdomme, protonpumpehæmmer, ATC-kode: A02BC05.

Esomeprazol er S-isomeren af omeprazol og reducerer sekretionen af mavesyre ved en selektiv virkningsmekanisme, idet ventriklens syrepumpe hæmmes specifikt i parietalcellerne. R-og S isomerne af omeprazol har tilsvarende farmakodynamisk 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 fem dages oral dosering med 20 mg og 40 mg esomeprazol hos patienter med symptomatisk reflukssygdom (GERD), var mavesækkens pH gennemsnitligt på >4 i henholdsvis 13 og 17 timer, over en periode på 24 timer. Effekten er tilsvarende, uafhængigt af om esomeprazol administreres oralt eller intravenøst.

Ved anvendelse af AUC som surrogatparameter for plasmakoncentrationen, blev der vist en sammenhæng mellem syresekretionshæmning og eksponering efter oral administration af esomeprazol.

Ved intravenøs administration til raske personer af 80 mg esomeprazol som en bolusinfusion over et tidsrum på 30 minutter efterfulgt af en kontinuerlig intravenøs infusion af 8 mg/time i 23,5 timer, blev gastrisk pH opretholdt over pH 4 og pH opretholdt over 6 i en gennemsnitlig periode på henholdsvis 21 timer og 11-13 timer målt i et tidsrum på 24 timer hos raske frivillige.

Heling af refluksesofagitis med 40 mg esomeprazol ses hos ca. 78 % af patienterne efter 4 uger, og hos 93 % efter 8 uger ved oral behandling.

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 esomeprazolopløsning 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 i et åbent forsøg 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 %.

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.

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

Under oral langtidsbehandling med antisekretoriske lægemidler er der rapporteret en øget tendens til gastrisk glandulære cyster. Disse forandringer, som er en fysiologisk konsekvens af en udtalt nedsættelse af syresekretionen, er godartede 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 mave-tarm-kanalen. 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*.

Pædiatrisk population

I et placebo-kontrolleret forsøg (98 patienter i alderen 1-11 måneder) blev effekten og sikkerheden hos patienter med tegn og symptomer på GERD evalueret. Der blev givet 1 mg/kg esomeprazol oralt én gang dagligt i 2 uger (åben fase), og 80 patienter blev inkluderet i yderligere 4 uger (dobbeltblindet, behandlingsfase-seponeringsfase). Der var ingen signifikant forskel mellem esomeprazol og placebo, hvad angik det primære endepunkts tidspunkt til seponering på grund af forværring af symptomer.

I et placebo-kontrolleret forsøg (52 patienter i alderen < 1 måned) blev effekten og sikkerheden hos patienter med GERD-symptomer evalueret. Der blev givet 0,5 mg/kg esomeprazol oralt én gang dagligt i mindst 10 dage. Der var ingen signifikant forskel mellem esomeprazol og placebo i det primære endepunkt, ændring fra baseline i antallet af recidiver af GERD-symptomer.

Resultater fra de pædiatriske forsøg viser desuden, at 0,5 mg/kg og 1,0 mg/kg esomeprazol hos hhv. < 1 måned og 1 til 11 måneder gamle børn reducerede den gennemsnitlige procent af tid med intraoesofageal pH < 4. Sikkerhedsprofilen synes at være den samme som hos voksne.

I et studie med pædiatriske GERD-patienter (i alderen 1 til 17 år), der fik langtids­behandling med PPI, udviklede 61 % af børnene en mindre grad af ECL-cellehyperplasi uden klinisk signifikans og uden at udvikle atrofisk gastrit eller carcinoide tumorer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state hos 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 metabolisering 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 hos 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 elimineres fuldstændigt fra plasma mellem doserne uden tendens til akkumulering ved administration en gang daglig.

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

Den totale mængde (AUC) øges ved gentagen administration af esomeprazol. Denne øgning er dosisafhængig og resulterer i en ikke-lineær dosis-AUC sammenhæng efter gentagen administration. Denne tids- og dosisafhængighed skyldes et fald i first pass metabolismen og systemisk clearance, som sandsynligvis skyldes en hæmning af CYP2C19 enzymet af esomeprazols og/eller dets sulfonmetabolit.

Efter gentagen dosering af 40 mg, administreret som intravenøs injektion, er den maksimale gennemsnitlige plasmakoncentration ca. 13,6 mikromol/l. Den maksimale gennemsnitlige plasmakoncentration efter tilsvarende oral dosering er ca. 4,6 mikromol/l. En mindre stigning (på ca. 30 %) kan ses i den totale mængde efter intravenøs administration i forhold til oral administration. Der er en lineær dosisøgning i total eksponering efter intravenøs administration af esomeprazol som en infusion over et tidsrum på 30 minutter (40 mg, 80 mg eller 120 mg) efterfulgt af en kontinuerlig infusion (4 mg/time eller 8 mg/time) over et tidsrum på 23,5 timer.

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 metabolisering 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”). Middel peak plasmakoncentrationerne var øget med ca. 60 %. Lignende forskelle er set med intravenøs administration af esomeprazol. Dette har ingen indvirkning på esomeprazols dosering.

*Køn*

Efter enkeltdosering af 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. Lignende forskelle er observeret med intravenøs administration af esomeprazol. Disse resultater har ingen indvirkning på doseringen af esomeprazol.

*Nedsat leverfunktion*

Hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens kan esomeprazols metabolisme være nedsat. Metaboliseringen nedsættes hos patienter med alvorlig leverinsufficiens. Dette resulterer i en fordobling af arealet under plasmakoncentrationstidskurven for esomeprazol. Hos GERD patienter med svær insufficiens bør en dosis på maksimalt 20 mg derfor ikke overskrides. For patienter med blødende ulcus samt svær leverinsufficiens, kan en maksimum kontinuerlig intravenøs infusion af 4 mg/time i 71,5 timer være tilstrækkeligt, efter en initial bolus-dosis på 80 mg. 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 metaboliseringen forandres hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Ældre*

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

*Pædiatrisk population*

I et randomiseret, åbent, multinationalt forsøg med gentagne doser blev esomeprazol givet som en 3-minutters injektion én gang dagligt over 4 dage. Forsøget omfattede i alt 59 pædiatriske patienter fra 0 til 18 år, hvoraf 50 patienter (7 børn i alderen 1 til 5 år) gennemførte forsøget og blev evalueret for esomeprazols farmokokinetik.

Tabellen nedenfor beskriver den systemiske eksponering over for esomeprazol efter den intravenøse administration, der blev givet som en 3-minutters injektion til pædiatriske patienter og raske voksne forsøgspersoner. Værdierne i tabellen er geometriske gennemsnit (område). Dosen på 20 mg til voksne blev givet som en 30-minutters infusion. Css, max blev målt 5 minutter efter dosering i alle pædiatriske grupper og 7 minutter efter dosering hos voksne på 40 mg-dosen og efter standsning af infusionen hos voksne på 20 mg-dosen.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Aldersgruppe** | **Dosisgruppe** | **AUC (µmol\*t/l)** | **Css,max (µmol/l)** |
| 0-1 måned\* | 0,5 mg/kg (n=6) | 7,5 (4,5-20,5) | 3,7 (2,7-5,8) |
| 1-11 måneder\* | 1,0 mg/kg (n=6) | 10,5 (4,5-22,2) | 8,7 (4,5-14,0) |
| 1-5 år | 10 mg (n=7) | 7,9 (2,9-16,6) | 9,4 (4,4-17,2) |
| 6-11 år | 10 mg (n=8) | 6,9 (3,5-10,9) | 5,6 (3,1-13,2) |
| 20 mg (n=8) | 14,4 (7,2-42,3) | 8,8 (3,4-29,4) |
| 20 mg (n=6)\*\* | 10,1 (7,2-13,7) | 8,1 (3,4-29,4) |
| 12-17 år | 20 mg (n=6) | 8,1 (4,7-15,9) | 7,1 (4,8-9,0) |
| 40 mg (n=8) | 17,6 (13,1-19,8) | 10,5 (7,8-14,2) |
| Voksne | 20 mg (n=22) | 5,1 (1,5-11,8) | 3,9 (1,5-6,7) |
| 40 mg (n=41) | 12,6 (4,8-21,7) | 8,5 (5,4-17,9) |

\* En patient i aldersgruppen fra 0 op til 1 måned blev defineret som en patient med en korrigeret alder på ≥ 32 hele uger og < 44 hele uger, hvor den korrigerede alder var summen af gestationsalderen og alderen efter fødslen i hele uger. En patient i aldersgruppen fra 1 til 11 måneder havde en korrigeret alder på ≥ 44 hele uger.

\*\* To patienter blev ekskluderet. 1 var efter al sandsynlighed en CYP2C19 ”poor metabolizer”, og 1 var i samtidig behandling med en CYP3A4-inhibitor.

Modelbaserede prædiktioner indikerer, at Css,max efter intravenøs administration af esomeprazol som 10-minutters, 20-minutters og 30-minutters infusion i gennemsnit vil blive reduceret fra hhv. 37 % til 49 %, 54 % til 66 % og 61 % til 72 % over alle alders- og dosisgrupper sammenlignet med, når dosen administreres som en 3-minutters injektion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske 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 dyreforsøg efter eksponeringsniveauer, der svarer til kliniske eksponeringsniveauer, og kan muligvis være klinisk relevante:

Orale karcinogenicitetsstudier med rotter med den racemiske blanding har vist gastrisk ECL-cellehyperplasi og carcinoider. Disse gastriske virkninger er resultatet af vedvarende, udtalt hypergastinæmi som følge af nedsat mavesyreproduktion og er observeret efter langvarig behandling af rotter med mavesyresekretionshæmmere. I det non-kliniske program for esomeprazol intravenøs formulering var der ingen tegn på vaso-irritation, men der blev observeret en mindre inflammatorisk reaktion af vævet på injektionsstedet efter subkutan (paravenøs) injektion (se pkt. 4.8).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Dinatriumedetat

Natriumhydroxid (til pH-justering)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

*Opbevaringstid efter tilberedning*

Kemisk og fysisk stabilitet efter tilberedning er påvist i op til 12 timer ved 30 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt, bør produktet anvendes omgående.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys. Hætteglasset kan dog opbevares udenfor æsken, ved normal indendørsbelysning i op til 24 timer.

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 ºC.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

5 ml hætteglas fremstillet af farveløst glas, type I. Gummiprop fremstillet af chlorobutyl. Kapsel fremstillet af aluminium med plastik forsegling til afrivning.

Pakningsstørrelse:

10 eller 50 hætteglas

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Den tilberedte opløsning bør undersøges nøje for partikler eller misfarvning før administration. Der bør kun anvendes klar opløsning. Kun til engangsbrug.

Hvis der er ikke behov for hele det tilberedte indhold af hætteglasset, skal tiloversbleven opløsning kasseres i henhold til lokale retningslinjer.

Injektion 40 mg

Injektionsvæsken (8 mg/ml) tilberedes ved at tilsætte 5 ml 0,9 % natriumchlorid til intravenøst brug til hætteglasset med 40 mg esomeprazol.

Den tilberedte opløsning til injektion er klar og farveløs eller meget svagt gullig.

Infusion 40 mg

Infusionsvæsken tilberedes ved at opløse hætteglassets indhold af 40 mg esomeprazol i op til 100 ml 0,9 % natriumchlorid til intravenøst brug.

Infusion 80 mg

Infusionsvæsken tilberedes ved at opløse indholdet af to hætteglas med 40 mg esomeprazol i op til 100 ml 0,9 % natriumchlorid til intravenøst brug.

Den tilberedte opløsning til infusion er klar og farveløs eller meget svagt gullig.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Øresund Pharma ApS

Orient Plads 1

2150 Nordhavn

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

69299

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. april 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

1. juli 2024