****

9. juli 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Esomeprazol "Stada", pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

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

28572

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esomeprazol "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 40 mg esomeprazol (svarende til 42,5 mg esomeprazolnatrium).

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:

Hvert hætteglas indeholder 3,38 mg natrium før rekonstitution.

For den fulde liste over hjælpestoffer se pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt til råhvidt, halvfast eller løst pulver.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Esomeprazol "Stada" er indikeret hos voksne til:

* Gastrisk antisekretorisk behandling når oral administration ikke er mulig, som f.eks.:
* 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 "Stada til injektions- og infusionsvæske er indikeret hos børn og unge fra 1-18 år til:

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

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Voksne**

Dosering

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

Patienter, som ikke kan indtage behandling oralt kan behandles parenterelt med 20-40 mg en gang daglig. Patienter med refluks esofagitis bør behandles med 40 mg en gang daglig. Patienter der behandles for symptomatisk reflukssygdom, bør behandles med 20 mg en gang daglig.

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

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

**Forebyggelse af gentagne blødninger efter terapeutisk endoskopi for akut blødende ulcus ventriculi eller 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.

**Administrationsmetode**

Se pkt. 6.6 angående tilberedning af opløsningen.

**Injektion**

40 mg dosis

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

20 mg dosis

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

**Infusion**

40 mg dosis

5 ml af den tilberedte opløsning gives som en intravenøs infusion over et tidsrum på 10-30 minutter.

20 mg dosis

2,5 ml af den tilberedte opløsning gives som en intravenøs infusion over et tidsrum på 10-30 minutter. Tiloversbleven opløsning kasseres.

80 mg bolusdosis

10 ml (2 x 5 ml) af den tilberedte opløsning bør gives som en kontinuerlig intravenøs infusion over et tidsrum på 30 minutter.

8 mg/time dosis

5 ml af 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).

Specielle populationer

*Ældre*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos ældre.

*Nedsat nyrefunktion*

Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med nedsat nyrefunktion. Grundet begrænset erfaring med patienter med svær nyreinsufficiens bør disse patienter behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

GERD: Dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med mild til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter med svær leverinsufficiens bør en maksimal daglig dosis på 20 mg Esomeprazol "Stada" 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 "Stada" (se pkt. 5.2).

**Pædiatrisk population**

Dosering

*Børn og unge fra 1-18 år*

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

Patienter der ikke kan tage oral medicin kan behandles parenteralt en gang daglig som del af en komplet behandlingsperiode for GERD (se doser i nedenstående tabel).

Normalt bør den intravenøse behandlingsvarighed være kort, og der bør skiftes til oral behandling, så snart dette er muligt.

Anbefalede intravenøse doser af esomeprazol.

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

**Administrering**

Se pkt. 6.6 angående tilberedning af opløsningen.

**Injektion**

40 mg dosis

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

20 mg dosis

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

10 mg dosis

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

**Infusion**

40 mg dosis

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

20 mg dosis

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

10 mg dosis

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

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof, over for substituerede benzimidazoler, eller over for et eller flere af hjælpestofferne listet 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 (f.eks. 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 "Stada" 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 vitamin B12

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 være rapporteret hos patienter behandlet med proton pumpe hæmmere (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).

Risiko for frakturer

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 der forekommer læsioner på hudområder, der er eksponeret for sol, og som ledsages af ledsmerter, skal patienten søge lægehjælp omgående, og sundhedspersonalet bør overveje at stoppe behandling med esomeprazol. Tidligere tilfælde af SCLE i forbindelse med en protonpumpehæmmer kan forøge risikoen for tilfælde af SCLE med andre protonpumpehæmmere.

*Esomeprazol "Stada" i 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.

*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). Hvis CgA og gastrinniveauer ikke er vendt tilbage til referenceområde efter første måling, skal målingerne gentages 14 dage efter ophør af behandling med protonpumpehæmmer.

Hjælpestoffer  
Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. hætteglas før rekonstitution, dvs. den er i det væsentlige natrium-fri.

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

**Esomeprazols virkninger på andre lægemidlers farmakokinetik**

Proteaseinhibitorer

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 protease inhibitorerne. 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

Når methotrexat anvendes sammen med PPI’ere, er der blevet rapporteret forhøjede niveauer af methotrexat hos nogle patienter. Ved høje doser methotrexat kan det være nødvendigt at seponere esomeprazol midlertidigt.

Tacrolimus

Der er blevet rapporetret en øget serumkoncentration af tacrolimus når tacrolimus anvendes sammen med esomeprazol. Der skal føres skærpet overvågning af tacrolimuskoncentrationerne samt nyrefunktionen (kreatininclearance) bør foretages, og dosering af tacrolimus justeres om nødvendigt.

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 skærpes.

Lægemidler der metaboliseres via CYP2C19

Esomeprazol hæmmer CYP2C19, det vigtigste enzym i metaboliseringen af esomeprazol.

Når esomeprazol kombineres med lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19, f.eks. 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.

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 en gang daglig) 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%

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.

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 undersøgelser af raske forsøgspersoner har vist en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion mellem clopidogrel (300 mg initialdosis/75 mg daglig vedligeholdelsesdosis) og esomeprazol (40 mg daglig, oral anvendelse), som resulterer i en nedsat eksponering på gennemsnitligt 40% af den aktive metabolit af clopidogrel samt reducerer af den maksimale hæmning af (ADP-induceret) trombocytaggregation med gennemsnitligt 14%.

Når clopidogrel gives sammen med en fast kombination af esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg dosis sammenlignet med clopidogrel alene, i et studie med raske forsøgspersoner observeredes der en reduceret eksponering på næsten 40% af den aktive metabolit af clopidogrel. Men den maksimale hæmning af (ADP-induceret) trombocytaggregation i disse individer, var den samme i clopidogrelgruppen og clopidogrel + den kombinerede (esomeprazol + ASA) produktgruppe.

Inkonsistente data om de kliniske implikationer af en PK/PD-interaktion af esomeprazol i form af større kardiovaskulære hændelser fra både observationsstudier og kliniske studier er blevet rapporteret. Som en forholdsregel frarådes samtidig anvendelse 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

Undersøgelser som evaluerer samtidig administration af esomeprazol og enten naproxen eller rofecoxib, viste ingen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner under kortvarige studier.

**Andre lægemidlers virkninger 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 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 metaboliseringen af esomeprazol.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført i voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Kliniske data for anvendelsen af esomeprazol til gravide er utilstrækkelige. Med den racemisk blanding, omeprazol data på et større antal eksponerede graviditeter fra epidemiologiske studier indikerer ingen misdannelser eller føtotoksisk effekt.

Dyreforsøg indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår embryo/foster udviklingen. Dyreforsøg med den racemiske blanding indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, fødsel eller postnatal udvikling.

Forsigtighed bør udvises ved ordination af Esomeprazol "Stada" under graviditet.

En moderat mængde data om gravide kvinder (mellem 300-1000 graviditeter) viser ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet af esomeprazol.

Dyreforsøg viser ikke direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til 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 racemisk blanding af omeprazol, givet ved oral indgivelse, tyder ikke på virkninger med hensyn til fertilitet.

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

Ikke mærkning.

Esomeprazol påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj eller 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.

Bivirkningstalbel

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).

**Tabel 1**

| **Organklasse** | **Frekvens** | **Bivirkning** |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Sjælden  Meget sjælden | Leukopeni, thrombocytopeni  Agranulocytose, pancytopeni |
| Immunsystemet | Sjælden | Hypersensitivitetsreaktioner, f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaktion/shock |
| Metabolisme og ernæring | Ikke almindelig  Sjælden  Ikke kendt | Perifere ødemer  Hyponatriæmi  Hypomagnesæmi (se pkt. 4.4)  Alvorlig hypomagnesæmi kan korrelere med hypocalcæmi |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig  Sjælden  Meget sjælden | Insomni  Agitation, konfusion, depression  Aggression, hallucinationer |
| Nervesystemet | Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden | Hovedpine  Svimmelhed, paræstesier, somnolens  Smagsforstyrrelser |
| Øjne | Ikke almindelig | Uklart syn |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Vertigo |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden | Bronkospasmer |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Ikke kendt | Abdominale smerter, forstoppelse, diarré, flatulens, kvalme/opkastning, benigne gastriske polypper  Mundtørhed  Stomatitis, gastrointestinal candidiasis  Mikroskopisk kolit |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig  Sjælden  Meget sjælden | Forhøjede leverenzymer  Hepatitis med eller uden gulsot  Leversvigt, Encephalopati hos patienter med forud eksisterende alvorlig leversygdom |
| Hud og subkutane væv | Almindelig  Ikke almindelig  Sjælden  Meget sjælden  Ikke kendt | Reaktioner på administrationsstedet \*  Dermatitis, pruritis, urticaria, udslæt  Alopecia, fotosensitivitet  Erythema multiforme, Stevens-Johnson's syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)  Subakut kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4) |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Ikke almindelig  Sjælden  Meget sjælden | Fraktur på hofte, håndled eller rygrad (se pkt. 4.4)  Artralgi, myalgi  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-dosis eksponering over 3 dage (72). 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 en gang daglig 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. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via

Lægemiddelstyrelsen  
Axel Heides Gade 1  
DK-2300 København S  
Websted: [www.meldenbivirkning.d](http://www.meldenbivirkning.dk/)k

**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 gastrointestinale symptomer og svaghed.

Ved indtagelse af enkelte orale doser på 80 mg 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**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 02 BC 05. Proton-pumpe-hæmmer.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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.

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

I et randomiseret, dobbelt blindet, 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 "Stada" opløsning til infusion (n=375) eller placebo (n=389). Efter endoskopisk hæmostase fik patienterne enten 80 mg esomeprazol som intravenøs infusion over et tidsrum på 30 minutter efterfulgt af en kontinuerlig infusion af 8 mg/time eller placebo i 72 timer. Efter den første periode på 72 timer fik alle patienter 40 mg Esomeprazol "Stada" oralt i 27 dage som syresuppression. Forekomsten af gentagne blødninger indenfor 3 dage var 5,9 % i gruppen behandlet med Esomeprazol "Stada" sammenlignet med 10,3 % i gruppen behandlet med placebo. 30 dage efter behandlingen var forekomsten af gentagne blødninger i gruppen behandlet med Esomeprazol "Stada" versus gruppen behandlet med placebo 7,7 % vs. 13,6 %.

Ved behandling med antisekretoriske lægemidler øges serumgastrin som følge af den nedsatte syresekretion. Også 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 stoppe 5 dage – 2 uger inden CgA-målinger. Dette er for at give CGA-niveauer, der kan være forhøjet efter protonpumpebehandling, mulighed for at vende tilbage til referenceområdet.

Hos nogle patienter er der under langtidsbehandling med oral esomeprazol set et øget antal ECL celler, hvilket muligvis er relateret til det forhøjede serumgastrin.

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 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 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*.

**Pædiatrisk population**

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

I et placebo-kontrolleret forsøg (52 patienter på < 1 måned) blev effekten og sikkerheden hos patienter med GERD-symptomer evalueret. Der blev givet 0,5 mg/kg esomeprazol en gang daglig oralt 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 endvidere, 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 fordelingsrum Vdapp 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 metabolizers".

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.

Liniaritet/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 gennemsnitskoncentration ca. 13.6 mikromol/l. Den maksimale gennemsnits­koncentration 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 dosis-liniær øgning 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*

Ca. 2,9±1,5 % af befolkningen mangler et funktionelt CYP2C19 enzym; disse kaldes

"poor metabolizers". 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 metabolizers" end i individer med et funktionelt CYP2C19 enzym ("extensive metabolizers").

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 plasmakoncentra­tions­tidskurven 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 leverinsufficens. 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 maximum kontinuerlig intravenøs infusion af 4 mg/time i 71,5 timer være tilstrækkeligt, efter en initial bolusdosis 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*

Metabolismen af esomeprazol ændres ikke væsentligt hos ældre personer (71-80 år).

*Pædiatrisk population*

I et randomiseret, åbent, multinationalt forsøg med gentagne doser blev esomeprazol givet som en 3-minutters injektion en gang daglig 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)  20 mg (n=6)\*\* | 14,4 (7,2-42,3)  10,1 (7,2-13,7) | 8,8 (3,4-29,4)  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 Prækliniske sikkerhedsdata**

Non-kliniske 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:

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. I det non-klinske 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 justering af pH)

**6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel bør ikke anvendes sammen med andre præparater på nær dem, som er angivet under pkt. 6.6.

**6.3 Opbevaringstid**

36 måneder.

Opbevaringstid for den brugsfærdige opløsning

Kemisk og fysisk stabilitet af den brugsfærdige opløsning er påvist i op til 12 timer ved 30 °C. Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet anvendes omgående.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares over 30 °C.

Skal opbevares i originalemballagen for at beskytte mod lys. Hætteglasset kan dog opbevares udenfor æsken ved normal indendørsbelysning i op til 24 timer.

For opbevaringsbetingelser efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

10 ml hætteglas er lavet af farveløst borosilikatglas, type 1.

Gummiproppen er lavet af latex-fri bromobutyl gummi.

Kapslen er lavet af aluminium med en plast forsegling til afrivning.

Pakningsstørrelser: 1 hætteglas og 1×10 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Bemærk: Brug altid en steril kanyle ≤ 21 G til forberedelse og håndtering.

Den rekonstituerede opløsning bør undersøges visuelt for partikler og misfarvning før administration. Der bør kun anvendes klar opløsning. Kun til engangsbrug.

Hvis ikke hele den rekonstituerede opløsning skal anvendes, skal tiloversbleven opløsning kasseres i henhold til lokale retningslinjer.

**Injektion 40 mg**

En opløsning til injektion (8 mg/ml) tilberedes ved at tilsætte 5,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid til intravenøs anvendelse til hætteglasset med Esomeprazol "Stada" 40 mg, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

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

**Infusion 40 mg**

En opløsning til infusion tilberedes ved at tilsætte 5,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid til intravenøs anvendelse til hætteglasset med Esomeprazol "Stada" 40 mg, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Udtag derefter 5,0 ml af den færdige opløsning fra hætteglasset og bland det op i 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid for intravenøs anvendelse til en total volumen på 100 ml.

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

**Infusion 80 mg**

En opløsning til infusion tilberedes ved at tilsætte 5,2 ml 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid til intravenøs anvendelse til hætteglasset med Esomeprazol "Stada" 40 mg, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Udtag derefter 5,0 ml af den færdige opløsning fra hætteglasset. Denne procedure skal gentages med et andet hætteglas og de udtagne mængder kombineres og blandes op i 0,9 % (9 mg/ml) natriumchlorid for intravenøs anvendelse til en total volumen på 100 ml.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

STADA Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**

PharmaCoDane ApS

Marielundvej 46A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

51601

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

6. december 2013

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

9. juli 2020