

 2. juni 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Esomeprazole "Orifarm", enterogranulat til oral suspension i brev**

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

31962

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Esomeprazole "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert brev indeholder: 10 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesium).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 4 mg saccharose og 3 g glucose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Enterogranulat til oral suspension i brev

En blanding af lysegule og off-white til cremefarvede, fine granulater.

Den orale suspension er en tyk, lysegul væske, indeholdende opslæmmede små kugler.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Esomeprazole "Orifarm" er primært indiceret til:

Pædiatrisk population

*Børn mellem 1-11 år*

Gastroesofageal reflukssygdom (GERD)

* behandling af endoskopibevist erosiv refluksesofagitis
* symptomatisk behandling af gastroesofageal reflukssygdom (GERD)

*Børn over 4 år*

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

Voksne og unge fra 12 år

For indikationer til patienter fra 12 år henvises der til enterotabletter indeholdende esomeprazol.

Esomeprazole "Orifarm" kan også anvendes til patienter, der har besvær med at synke opslæmmede enterotabletter indeholdende esomeprazol.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

**Dosering**

Pædiatrisk population

*Børn 1-11 år med kropsvægt ≥10 kg*

*- Gastroesofageal reflukssygdom (GERD)*

* Behandling af endoskopibevist erosiv refluksesofagitis
* Vægt ≥10 - <20 kg: 10 mg en gang daglig i 8 uger.
* Vægt ≥20 kg: 10 mg eller 20 mg en gang daglig i 8 uger.
* Symptomatisk behandling af gastroesofageal reflukssygdom (GERD)
* 10 mg en gang daglig i op til 8 uger.

Doser over 1 mg/kg/dag er ikke blevet undersøgt.

*Børn over 4 år*

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

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

En specialist bør føre tilsyn med behandlingen.

Den anbefalede dosering er:

|  |  |
| --- | --- |
| Vægt | Dosering |
| < 30 kg | Kombination med to antibiotika: Esomeprazol 10 mg sammen med amoxicillin 25 mg/kg kropsvægt og clarithromycin 7,5 mg/kg kropsvægt administreres alle samtidigt to gange daglig i en uge. |
| 30 - 40 kg | Kombination med to antibiotika: Esomeprazol 20 mg sammen med amoxicillin 750 mg og clarithromycin 7,5 mg/kg kropsvægt administreres alle samtidigt to gange daglig i en uge. |
| > 40 kg | Kombination med to antibiotika: Esomeprazol 20 mg, amoxicillin 1 g og clarithromycin 500 mg administreres alle samtidigt to gange daglig i en uge. |

*Børn under 1 år*

Behandlingserfaring med esomeprazol hos spædbørn <1 år er begrænset og behandling anbefales derfor ikke (se pkt. 5.1).

Voksne og unge fra 12 år

For dosering til patienter fra 12 år og op, se produktresumé for esomeprazol enterotabletter.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med nedsat nyrefunktion.

På grund af begrænset erfaring hos patienter med svær nyreinsufficins bør disse patienter behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Der er ikke behov for dosisjustering hos patienter med mild til moderat leverinsufficiens. Til patienter ≥12 år med svær leverinsufficiens bør dosis på maksimalt 20 mg esomeprazol ikke overskrides. Til børn på 1-11 år med svær leverinsufficiens bør dosis på maksimalt 10 mg ikke overskrides (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Der er ikke behov for dosisjustering hos ældre.

**Administration**

For at opnå en 10 mg dosis skal indholdet af et brev tømmes i et glas med 15 ml vand. For at opnå en 20 mg dosis skal indholdet af to breve tømmes i et glas med 30 ml vand. Brug ikke vand med kulsyre. Omrør indholdet og lad det stå i et par minutter til opslæmningen bliver tykkere. Omrør igen og drik opslæmningen inden for 30 minutter. Granulaterne må ikke tygges eller knuses. Skyl med 15 ml vand for at få alle granulater med.

Til patienter med anlagt nasogastrisk eller gastrisk sonde: Se pkt. 6.6 for fremstillings- og administrationsinstruktioner.

**4.3 Kontraindikationer**

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

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

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hvis der er nogen form for alarmsymptomer (fx større utilsigtet vægttab, gentagne opkastninger, dysfagi, hæmatemese eller melæna), og når der er mistanke om eller bekræftet ventrikelulcus, skal risiko for, at der forefindes malign lidelse udelukkes, da behandling med esomeprazol kan lindre symptomer herpå og derved forsinke diagnosen.

Langtidsbehandling

Patienter i langtidsbehandling (i særdeleshed de, der er i behandling i mere end et år) bør monitoreres regelmæssigt. Langtidsbehandling er indiceret til voksne og unge (12 år og ældre, se pkt. 4.1).

Behandling efter behov

Patienter, som behandles efter behov, bør vejledes om, at de skal kontakte lægen, hvis deres symptomer ændrer karakter. Behandling efter behov er ikke undersøgt til børn og kan derfor ikke anbefales til denne patientgruppe.

Eradikation af *Helicobacter pylori*

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

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

Gastrointestinale infektioner

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

Absorption af B12-vitamin

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 PPI’er, såsom esomeprazol, i mindst 3 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

PPI’er 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 PPI’er 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)

PPI’er 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. SCLE efter tidligere behandling med en PPI’er kan øge risikoen for SCLE med andre PPI’er.

Kombination med andre lægemidler

Samtidig administration af esomeprazol og atazanavir kan ikke anbefales (se pkt. 4.5). Hvis kombinationen af atazanavir med en PPI’er 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.

Ved ordination af esomeprazol, til behandling efter behov, bør der tages højde for indvirkning af interaktioner med andre lægemidler på grund af den svingende plasmakoncentration af esomeprazol (se pkt. 4.5).

Saccharose og glucose

Dette præparat indeholder saccharose og glucose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær fructoseintolerans, glucose/galactosemalabsorption og sucrase-isomaltasemangel

Interferens med laboratorieprøver

Forhøjet chromogranin A (CgA) 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 PPI.

**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 en gang daglig (qd)] 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 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 daglig) og digoxin hos raske forsøgspersoner øgede digoxins biotilgængelighed med 10 % (op til 30 % hos to ud af 10 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, som er det vigtigste enzym i metaboliseringen af esomeprazol. Når esomeprazol kombineres med lægemidler, som metaboliseres af CYP2C19, fx diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin og phenytoin, kan plasmakoncentrationen af disse lægemidler derfor øges, og det kan være nødvendigt med en dosisreduktion. Dette bør især overvejes, når esomeprazol ordineres til behandling efter behov.

*Diazepam*

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

*Phenytoin*

Samtidig administration af 40 mg esomeprazol medførte en stigning på 13 % i det laveste plasmaniveau af phenytoin hos epilepsipatienter. Det anbefales at monitorere plasmakoncentrationerne af phenytoin, når behandling med esomeprazol påbegyndes eller afsluttes.

*Voriconazol*

Omeprazol (40 mg qd) øgede voriconazols (et CYP2C19 substrat) Cmax og AUCτ med henholdsvis 15 % og 41 %.

*Cilostazol*

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

*Cisaprid*

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

*Warfarin*

I et klinisk studie viste samtidig administration af 40 mg esomeprazol til patienter i warfarinbehandling, at koagulationstiden lå indenfor det accepterede tidsinterval. Få isolerede postmarketing rapporter har dog rapporteret om klinisk signifikant øget INR ved samtidig behandling. Monitorering anbefales ved initiering og afslutning af samtidig esomeprazolbehandling under behandling med warfarin eller andre 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. daglig), 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 + esomeprazol og acetylsalicylsyre kombinationsgruppen.

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

*Undersøgte lægemidler uden klinisk relevante interaktioner*

*Amoxicillin og quinidin*

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

*Naproxen og rofecoxib*

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

Andre lægemidlers virkninger på esomeprazols farmakokinetik

*Lægemidler, der hæmmer CYP2C19 og/eller CYP3A4*

Esomeprazol metaboliseres af CYP2C19 og CYP3A4. Samtidig administration af esomeprazol og en CYP3A4-hæmmer [clarithromycin 500 mg to gange daglig (b.i.d.)], resulterede i en fordobling af eksponeringen (AUC) af esomeprazol. Samtidig administration af esomeprazol og en kombineret inhibitor af CYP2C19 og CYP3A4 kan resultere i mere end en fordobling af esomeprazol eksponeringen. Voriconazol, der hæmmer CYP2C19 og CYP3A4, forøgede omeprazols AUCτ med 280 %. En dosistilpasning af esomeprazol er normalt ikke nødvendig i nogen af disse situationer. Dog bør dosistilpasning overvejes hos patienter med alvorlig nedsat leverfunktion, og hvis langvarig behandling er indiceret. Langtidsbehandling er indiceret til voksne og unge (12 år og ældre, se pkt. 4.1).

*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 hos voksne.

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Kliniske data for anvendelse af esomeprazol i forbindelse med graviditet er utilstrækkelige. Data fra epidemiologiske undersøgelser med et større antal eksponerede gravide viser hverken degenerativ eller fostertoksisk virkning ved anvendelse af den racemisk blanding omeprazol. Dyreforsøg med ezomeprazol 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. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder.

Data fra anvendelse af esomeprazol hos et begrænset antal gravide kvinder (mellem 300 og 1000 graviditeter) 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 bør 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 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 (sjælden) er rapporteret (se pkt. 4.8). Hvis de forekommer, må patienterne ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

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

Bivirkningstabel

Følgende bivirkninger er påvist eller blevet anset som mulige i esomeprazols kliniske forsøgsprogram og postmarketing. Ingen af disse var dosisafhængige. Bivirkningerne er opstillet efter hyppighed: Meget almindelig (≥1/10); almindelig (≥1/100 til <1/10); ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100); sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000); meget sjælden (<1/10.000); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

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

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er til dato meget begrænset erfaring med bevidst overdosering. Symptomer beskrevet i forbindelse med en dosis på 280 mg var gastrointerstinale symptomer samt svaghed. Enkeltdoser på 80 mg er indtaget uden bivirkninger. Der kendes ingen specifik antidot. Esomeprazol er stærkt plasmaproteinbundet, hvilket vanskeliggør dialyse. Som ved ethvert tilfælde af overdosering bør behandlingen være symptomatisk, og almindelige foranstaltninger bør følges.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: A 02 BC 05. Midler mod syrerelaterede forstyrrelser, Protonpumpe-hæmmere.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Esomeprazol er omeprazols S-isomer og reducerer sekretionen af mavesyre ved en selektiv virkningsmekanisme, idet ventriklens syrepumpe hæmmes specifikt i parietalcellerne. Omeprazols R-og S-isomer har lignende 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 oral dosering med esomeprazol 20 mg og 40 mg opnås virkning inden for en time. Efter gentagen administration af 20 mg esomeprazol en gang daglig i 5 dage mindskes middel peak syre output efter pentagastrin stimulation med 90 % målt 6-7 timer efter dosering på dag 5.

5 dages oral dosering med 20 mg henholdsvis 40 mg esomeprazol opretholdtes mavesækkens pH på >4 i en periode på gennemsnitlig 13 og 17 timer henholdsvis ud af 24 timer hos patienter med symptomatisk GERD. Andelen af patienter, der opretholdt en intergastrisk pH på >4 i mindst 8, 12 eller 16 timer, var for esomeprazol 20 mg henholdsvis 76 %, 54 % og 24 %. Tilsvarende for esomeprazol 40 mg var andelen af patienter henholdsvis 97 %, 92 % og 56 %.

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

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

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 (PPIer) 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 PPI kan vende tilbage til referenceområdet.

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 antisekretionsmidler er der rapporteret en øget tendens til gastriske glandulære cyster. Disse forandringer er en fysiologisk konsekvens af en udtalt hæmning af syresekretionen, de er godartede og synes at være reversible.

Nedsat gastrisk surhedsgrad uanset middel, herunder PPI’er, øger antallet af bakterier, der normalt er til stede i mave-tarmkanalen. Behandling med PPI’er kan medføre en let øget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter*, og hos indlagte patienter, muligvis også *Clostridium difficile*.

Pædiatrisk population

*GERD – 1 til 11 år*

I et parallelt multicenter studie blev 109 pædiatriske patienter (1 til 11år) med endoskopibevist GERD behandlet med esomeprazol én gang daglig i op til 8 uger for at evaluere sikkerhed og tolerabilitet. Dosering af patienterne var, som følger, i forhold til deres vægt:

* Vægt <20 kg: Behandling med esomeprazol 5 mg eller 10 mg én gang daglig.
* Vægt ≥20 kg: Behandling med esomeprazol 10 mg eller 20 mg én gang daglig.

Tilstedeværelse af erosiv esofagitis hos patienterne blev karakteriseret via endoskopi.

Som udgangspunkt havde 53 patienter erosiv esofagitis. Ud af 45 patienter, som fik foretaget opfølgende endoskopi var 42 (93,3 %) enten helbredte (88,9 %) eller i bedring (4,4 %) for deres erosive esofagitis efter 8 ugers behandling.

*GERD – 0 til 11 måneder*

I et placebokontrolleret studie (98 patienter i alderen 1-11 måneder) blev virkning og sikkerhed hos patienter med symptomer på GERD vurderet. Esomeprazol 1 mg/kg blev indgivet en gang om dagen i 2 uger (open label-fase), og 80 patienter blev inkluderet i yderligere 4 uger (dobbelblindet, behandlingsophørsfase). Der var ingen signifikant forskel på esomeprazol og placebo for det primære endpoint-tidspunkt til afbrydelse pga. forværring af symptomerne.

I et placebokontrolleret studie (52 patienter i alderen < 1 måned) blev virkning og sikkerhed hos patienter med symptomer på GERD vurderet. Esomeprazol 0,5 mg/kg blev indgivet i mindst 10 dage. Der var ingen signifikant forskel på esomeprazol og placebo mht. primært endpoint, ændring fra baseline for antal forekomster af symptomer på GERD.

Resultater fra de pædiatriske studier viser desuden, at 0,5 mg/kg og 1,0 mg/kg esomeprazol hos børn på hhv. <1 måned og 1 til 11 måneder reducerede gennemsnitsprocenten for tid med en intraøsofageal pH-værdi på <4.

Sikkerhedsprofilen viste sig at svare til den, der ses 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**

Absorption

Esomeprazol er syrelabil og administreres oralt som enterocoatede granula. *In-vivo* omdannelse til R-isomeren er ubetydelig. Absorptionen af esomeprazol sker hurtigt, og peak plasmakoncentration opnås omkring 1-­2 timer efter dosering. Den absolutte biotilgængelighed er 64 % efter enkelt dosering med 40 mg og stiger til 89 % efter gentagen dosering en gang daglig. For 20 mg esomeprazol er de tilsvarende værdier henholdsvis 50 % og 68 %. Fødeindtag både forsinker og mindsker esomerazols absorption, dog uden signifikant indflydelse på esomeprazols virkning på surhedsgraden i mavesækken.

Fordeling

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

Biotransformation

Esomeprazol bliver metaboliseret fuldstændigt af cytochrom P450 systemet (CYP).

Størstedelen af esomeprazols 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 i individer med et funktionelt CYP2C19 enzym, "extensive metabolisers".

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

Esomeprazols farmakokinetik er undersøgt i doser op til 40 mg b.i.d. Arealet under plasmakoncentration-tidskurven øges ved gentagen administration af esomeprazol. Denne øgning er dosisafhængig og resulterer i en mere end dosisproportional øgning i AUC efter gentagen administration. Denne tids- og dosisafhængighed skyldes nedsat first pass-metabolisme og systemisk clearance, som sandsynligvis skyldes esomeprazols og/eller dets sulfonmetabolits hæmning af CYP2C19 enzymet.

Særlige patientgrupper

*Patienter med nedsat metabolisme*

Omkring 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 plasmakoncentration-tidskurven ca. 100 % højere hos "poor metabolisers" end hos individer med et funktionelt CYP2C19 enzym ("extensive metabolisers"). Middel peak plasmakoncentrationerne var øget med ca. 60 %. Dette har ingen indvirkning på esomeprazols dosering.

*Køn*

Efter enkeltdosering af 40 mg esomeprazol er middelarealet under plasmakoncentration-tidskurven ca. 30 % højere hos kvinder end hos mænd. Der ses ingen kønsrelaterede forskelle efter gentagen dosering en gang daglig. 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 plasmakoncentration-tidskurven for esomeprazol. Hos patienter med svær leverinsufficiens bør en dosis på maksimalt 20 mg derfor ikke overskrides. Esomeprazol eller dets hovedmetabolitter viser ingen tendens til akkumulering ved dosering én gang daglig.

*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 (71-80 år).

*Pædiatrisk population*

*Unge 12-18 år*

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

*Børn 1-11 år*

Efter gentagen dosering af 10 mg esomeprazol, var den totale eksponering (AUC) lig hinanden hos børn i alderen 1-11 år, og eksponeringen var tilsvarende, den eksponering, der sås for 20 mg dosis til unge og voksne.

Som følge af gentagen dosering af 20 mg esomeprazol var den totale eksponering (AUC) højere hos de 6-11-årige sammenlignet med den tilsvarende dosis givet til unge og voksne.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet, karcinogenicitet samt reproduktions- og udviklingstoksicitet. Følgende bivirkninger er ikke set i kliniske forsøg, men i dyreforsøg efter eksponering for koncentrationer, der svarer til eksponering i kliniske forsøg, og anses for at være relevante for den kliniske anvendelse:

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. Sammenlignet med voksne dyr blev der ikke fundet nye eller uventede toxicitetsresultater hos unge rotter og hunde efter administration af esomeprazol i op til 3 måneder.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Esomeprazol granulat

Sukkerkugler

Ethylcellulose

Magnesiumstearat

Povidon

Magnesiumoxid

Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer (1:1) dispersion

Triethylcitrat

Glycerolmonostearat

Polysorbat 80

Talcum

Hjælpestofgranulat

Glucosemonohydrat

Xanthangummi

Crospovidon

Gul jernoxid (E172)

Hydroxypropylcellulose

Citronsyremonohydrat (til pH-justering)

Silica, kolloid vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter opslæmning: Skal anvendes inden for 30 minutter.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

Brev (indeholdende granulat): Laminat bestående af 3 lag: Polyethylen terephtalat (PET), aluminium og lav-densitets-polyethylen (LDPE).

Pakningsstørrelser: 28, 30, 32, 35, 37, 50 og 56 breve, i karton.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Til patienter med anlagt nasogastrisk eller gastrisk sonde

1. For at opnå en 10 mg dosis skal indholdet af et brev tømmes i 15 ml vand
2. For at opnå en 20 mg dosis skal indholdet af to breve tømmes i 30 ml vand
3. Omrør
4. Lad suspensionen stå i nogle få minutter til den er blevet tykkere
5. Omrør igen
6. Sug suspensionen op i en sprøjte
7. Injicer suspensionen gennem sonden, fransk størrelse 6 eller større, ind i maven inden for 30 minutter efter fremstilling
8. Fyld igen sprøjten med 15 ml vand for 10 mg dosis og 30 ml for 20 mg dosis
9. Ryst sprøjten og skyl eventuelle rester fra sonden ind i maven.

En eventuel rest skal kasseres.

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

64025

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

2. juni 2021

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-