

 18. oktober 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Nexizol, granulat til oral enterosuspension i brev**

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

33094

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Nexizol

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

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

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert brev indeholder 4,1 mg saccharose og 2,9 g glucose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Granulat til oral enterosuspension i brev

Lysegult, frit flydende granulat bestående af råhvide til cremefarvede esomeprazol-pellets og lysegult, inaktivt granulat.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Nexizol oral enterosuspension er primært indiceret til:

Pædiatrisk population

*Børn i alderen 1-11 år*

*Gastroøsofageal reflukssygdom (GØRD)*

* behandling af endoskopisk påvist erosiv refluksøsofagitis
* symptomatisk behandling af gastroøsofageal reflukssygdom (GØRD)

*Børn over 4 år*

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

*Voksne og unge på 12 år og derover*

Der henvises til enterotabletter indeholdende esomeprazol for indikationer hos patienter på 12 år og derover.

Nexizol oral enterosuspension kan også anvendes hos patienter, der har svært ved at synke opløste enterotabletter indeholdende esomeprazol.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Pædiatrisk population

*Børn i alderen 1-11 år med en legemsvægt ≥ 10 kg*

*Gastroøsofageal reflukssygdom (GØRD)*

* *Behandling af endoskopisk påvist erosiv refluksøsofagitis*
* Vægt ≥ 10-< 20 kg: 10 mg én gang daglig i 8 uger.
* Vægt ≥ 20 kg: 10 mg eller 20 mg én gang daglig i 8 uger.
* *Symptomatisk behandling af gastroøsofageal reflukssygdom (GØRD)*

 10 mg én 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 skal der tages højde for den officielle nationale, regionale og lokale vejledning vedrørende bakterieresistens, behandlingsvarighed (oftest 7 dage, men i nogle tilfælde op til 14 dage) og passende brug af antibakterielle midler.

Behandlingen skal superviseres af en specialist.

Anbefalet dosering:

|  |  |
| --- | --- |
| Vægt | Dosering |
| < 30 kg | Kombination med to antibiotika: Samtidig administration af Nexizol 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg legemsvægt og clarithromycin 7,5 mg/kg legemsvægt to gange daglig i en uge. |
| 30-40 kg | Kombination med to antibiotika: Samtidig administration af Nexizol 20 mg, amoxicillin 750 mg og clarithromycin 7,5 mg/kg legemsvægt to gange daglig i en uge. |
| > 40 kg | Kombination med to antibiotika: Samtidig administration af Nexizol 20 mg, amoxicillin 1 g og clarithromycin 500 mg to gange daglig i en uge. |

*Børn under 1 år*

Der er begrænset erfaring med esomeprazolbehandling hos spædbørn < 1 år, og behandling frarådes derfor (se pkt. 5.1).

*Voksne og unge på 12 år og derover*

Hvad angår dosering hos patienter på 12 år og derover, henvises der til produktresuméet for esomeprazol enterotabletter.

Særlige populationer

*Nedsat nyrefunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med nedsat nyrefunktion. Da der foreligger begrænset erfaring fra patienter med svært nedsat nyrefunktion, skal sådanne patienter behandles med forsigtighed (se pkt. 5.2)

*Nedsat leverfunktion*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Hos patienter ≥ 12 år med svært nedsat leverfunktion bør den maksimale dosis ikke overstige 20 mg esomeprazol. Hos patienter i alderen 1-11 år med svært nedsat leverfunktion bør den maksimale dosis ikke overstige 10 mg esomeprazol (se pkt. 5.2).

*Ældre*

Det er ikke nødvendigt at justere dosis hos ældre.

**Administration**

Til en dosis på 10 mg tømmes indholdet af ét brev à 10 mg i et glas indeholdende 15 ml vand. Til en dosis på 20 mg tømmes indholdet af to breve à 10 mg i et glas indeholdende 30 ml vand. Der må ikke anvendes kulsyreholdigt vand. Indholdet omrøres, indtil granulatet er opløst, hvorefter det efterlades i nogle minutter for at tykne. Indholdet omrøres igen og drikkes inden for 30 minutter. Granulatet må ikke tygges eller knuses. For at sikre indtagelse af alt granulat skylles der med 15 ml vand.

Patienter med nasogastrisk eller gastrisk sonde in situ: Se vejledningen i klargøring og administration i pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

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

Esomeprazol må ikke anvendes samtidig med nelfinavir (se pkt. 4.5).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Ved tilstedeværelse af alarmsymptomer (f.eks. signifikant, utilsigtet vægttab, recidiverende opkastning, dysfagi, hæmatemese eller melæna) og formodet eller påvist mavesår skal malignitet udelukkes, eftersom behandling med esomeprazol kan lindre symptomerne og forsinke diagnosticeringen.

Langvarig behandling

Patienter i langvarig behandling (især behandling over 1 år) skal holdes under regelmæssig kontrol. Langvarig behandling er indiceret hos voksne og unge (12 år og derover, se pkt. 4.1).

Behandling efter behov

Patienter i behandling efter behov skal instrueres i at kontakte lægen, hvis deres symptomer ændrer karakter. Behandling efter behov er ikke blevet undersøgt hos børn og frarådes derfor i denne patientgruppe.

Eradikation af *Helicobacter pylori*

Ved ordination af esomeprazol til eradikation af *Helicobacter pylori* skal der tages højde for mulige lægemiddelinteraktioner med alle komponenterne i trestofbehandlingen. Clarithromycin er en potent CYP3A4-hæmmer, og derfor skal der tages højde for kontraindikationer og interaktioner med clarithromycin ved brug af trestofbehandling hos patienter, der samtidig tager andre lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4, såsom cisaprid.

Gastrointestinale infektioner

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

Absorption af vitamin B12

Esomeprazol kan som alle syrehæmmende lægemidler nedsætte absorptionen af vitamin B12 (cyanocobalamin) som følge af hypo- eller aklorhydri. Der skal tages højde for dette hos patienter med vitamin B12-mangel eller risikofaktorer for nedsat absorption af vitamin B12, der får langtidsbehandling.

Hypomagnesiæmi

Der er rapporteret om svær hypomagnesiæmi hos patienter, der fik behandling med protonpumpehæmmere (PPI’er) som esomeprazol i mindst tre måneder, og i de fleste tilfælde i et år. Alvorlige manifestationer af hypomagnesiæmi, såsom træthed, tetani, delirium, kramper, svimmelhed og ventrikulær arytmi, kan forekomme, men de kan begynde stille og blive overset. Hypomagnesiæmi forbedres hos de fleste patienter efter magnesiumerstatning og seponering af PPI’en.

Hos patienter, der forventes at være i langvarig behandling, eller som tager PPI’er samtidigt med digoxin eller lægemidler, der kan forårsage hypomagnesiæmi (f.eks. diuretika), bør det overvejes at måle magnesiumniveauet før opstart af PPI-behandling og regelmæssigt under behandlingen.

Risiko for frakturer

Protonpumpehæmmere kan medføre en let forøget risiko for hofte-, håndleds- og columnafrakturer, hovedsageligt hos ældre eller ved tilstedeværelse af andre kendte risikofaktorer, især hvis de bruges i høje doser og over længere tid (> 1 år). Observationsstudier tyder på, 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 behandles i henhold til gældende kliniske retningslinjer, 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 opstår læsioner, især på hudområder, der udsættes for sollys, og læsionerne er ledsaget af artralgi, bør patienten søge øjeblikkelig lægehjælp, og lægen bør overveje at seponere behandlingen med esomeprazol. SCLE efter tidligere behandling med en protonpumpehæmmer kan øge risikoen for SCLE med andre protonpumpehæmmere.

Kombination med andre lægemidler

Samtidig administration af esomeprazol og atazanavir frarådes (se pkt. 4.5). Hvis samtidig brug af atazanavir og en protonpumpehæmmer vurderes at være uundgåelig, anbefales det at holde patienten under nøje klinisk overvågning, samtidig med at atazanavirdosen øges til 400 mg i kombination med 100 mg ritonavir. Esomeprazoldosen bør ikke overstige 20 mg.

Esomeprazol er en CYP2C19-hæmmer. Ved iværksættelse eller seponering af behandling med esomeprazol skal der tages højde for mulige interaktioner med lægemidler, der metaboliseres via CYP2C19. Der er set interaktion mellem clopidogrel og esomeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske betydning af denne interaktion er uklar. Af forsigtighedshensyn frarådes samtidig brug af esomeprazol og clopidogrel.

Ved ordination af esomeprazol til behandling efter behov skal der tages højde for konsekvenserne af interaktioner med andre lægemidler som følge af fluktuerende plasmakoncentrationer af esomeprazol (se pkt. 4.5).

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Der er rapporteret om meget sjældne tilfælde af alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), såsom erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende, i forbindelse med esomeprazolbehandling.

Patienterne skal rådgives om tegnene og symptomerne på de svære hudreaktioner, EM/SJS/TEN/DRESS, og straks søge læge, hvis de bemærker relevante tegn eller symptomer.

Esomeprazol skal straks seponeres i tilfælde af tegn og symptomer på svære hudreaktioner, og der skal gives yderligere behandling/tæt monitorering efter behov.

Behandlingen bør ikke genoptages hos patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

Saccharose og glucose

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

Indvirkning på laboratorieprøver

Øgede niveauer af Chromogranin A (CgA) kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. For at undgå dette bør behandlingen med esomeprazol stoppes mindst 5 dage før måling af CgA (se pkt. 5.1). Hvis CgA- og gastrinniveauet ikke er vendt tilbage til referenceområdet efter den første måling, bør målingerne gentages 14 dage efter seponering af protonpumpehæmmeren.

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

Esomeprazols indvirkning på andre lægemidlers farmakokinetik

*Proteasehæmmere*

Der er rapporteret om interaktion mellem omeprazol og visse proteasehæmmere. Den kliniske betydning og mekanismen bag disse indberettede interaktioner er ikke altid klarlagt. Øget gastrisk pH under omeprazolbehandling kan ændre absorptionen af proteasehæmmere. Andre mulige interaktionsmekanismer sker via CYP2C19-hæmning.

For atazanavir og nelfinavir er der rapporteret om nedsat serumniveau ved samtidig indgivelse af omeprazol, og samtidig administration frarådes. Samtidig administration af omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg hos raske frivillige resulterede i et betydeligt fald i eksponeringen for atazanavir (fald på cirka 75 % i AUC, Cmax og Cmin). En dosisøgning til 400 mg atazanavir kunne ikke opveje omeprazols indvirkning på eksponeringen for atazanavir. Samtidig administration af omeprazol (20 mg én gang daglig) og atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg hos raske frivillige resulterede i et fald på cirka 30 % i eksponeringen for atazanavir i forhold til den eksponering, der blev set med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg én gang daglig uden omeprazol 20 mg én gang daglig. Samtidig administration af omeprazol (40 mg én gang daglig) reducerede nelfinavirs gennemsnitlige AUC, Cmax og Cmin med 36-39 %, og det gennemsnitlige AUC, Cmax og Cmin af den farmakologisk aktive metabolit M8 blev reduceret med 75-92 %. Eftersom omeprazol og esomeprazol har de samme farmakodynamiske virkninger og farmakokinetiske egenskaber, frarådes samtidig administration af esomeprazol og atazanavir (se pkt. 4.4), og samtidig administration af esomeprazol og nelfinavir er kontraindiceret (se pkt. 4.3).

Der er rapporteret om øgede serumniveauer (80-100 %) af saquinavir (sammen med ritonavir) under samtidig behandling med omeprazol (40 mg én gang daglig). Behandling med omeprazol 20 mg én gang daglig havde ingen indvirkning på eksponeringen for darunavir (sammen med ritonavir) og amprenavir (sammen med ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg én gang daglig havde ingen indvirkning på eksponeringen for amprenavir (sammen med og uden ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg én gang daglig havde ingen indvirkning på eksponeringen for lopinavir (sammen med ritonavir).

*Methotrexat*

Der er rapporteret om øgede methotrexatniveauer hos visse patienter ved samtidig administration af PPI’er. Ved administration af højdosis-methotrexat kan det være nødvendigt at overveje midlertidig seponering af esomeprazol.

*Tacrolimus*

Der er rapporteret om øgede serumniveauer af tacrolimus ved samtidig administration af esomeprazol. Tacrolimus-koncentrationen og nyrefunktionen (kreatininclearance) skal overvåges ekstra omhyggeligt, og om nødvendigt skal dosen af tacrolimus justeres.

*Lægemidler med pH-afhængig absorption*

Suppression af mavesyre under behandling med esomeprazol og andre PPI’er kan reducere eller øge absorptionen af lægemidler, hvis absorption er afhængig af den gastriske pH-værdi. Ligesom det er tilfældet med andre lægemidler, der reducerer surhedsgraden i maven, kan absorptionen af lægemidler som ketoconazol, itraconazol og erlotinib være nedsat, og absorptionen af digoxin kan være øget under behandling med esomeprazol. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoxin hos raske frivillige forsøgsdeltagere øgede digoxins biotilgængelighed med 10 % (op til 30 % hos to ud af 10 forsøgsdeltagere). Indberetninger om digoxintoksicitet er sjældne. Der skal imidlertid udvises forsigtighed, når esomeprazol gives i høje doser til ældre patienter. Den terapeutiske lægemiddelmonitorering af digoxin bør styrkes.

*Lægemidler, der metaboliseres via CYP2C19*

Esomeprazol hæmmer CYP2C19, som er det vigtigste metaboliseringsenzym for esomeprazol. Hvis esomeprazol kombineres med lægemidler, der metaboliseres via CYP2C19, såsom diazepam, citalopram, imipramin, clomipramin, phenytoin osv., kan plasmakoncentrationen af disse lægemidler derfor stige, og det kan være nødvendigt reducere dosis. Dette skal især tages i betragtning ved ordination af esomeprazol til behandling efter behov.

*Diazepam*

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

*Phenytoin*

Samtidig administration af 40 mg esomeprazol resulterede i en stigning på 13 % i dalniveauet af phenytoin i plasma hos epileptiske patienter. Det anbefales at monitorere plasmakoncentrationen af phenytoin i forbindelse med iværksættelse eller seponering af behandling med esomeprazol.

*Voriconazol*

Omeprazol (40 mg én gang daglig) øgede Cmax og AUC af voriconazol (et CYP2C19-substrat) med henholdsvis 15 % og 41 %.

*Cilostazol*

Både omeprazol og esomeprazol hæmmer CYP2C19. I et overkrydsningsstudie, hvor raske frivillige fik omeprazol i doser på 40 mg, steg Cmax og AUC af cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 %, og Cmax og AUC af en af dets aktive metabolitter steg med henholdsvis 29 % og 69 %.

*Cisaprid*

Hos raske frivillige resulterede samtidig administration af 40 mg esomeprazol og cisaprid i en stigning på 32 % i arealet under plasmakoncentrations-/tidskurven (AUC) og i en forlængelse på 31 % af eliminationshalveringstiden (t1/2), men ikke i nogen signifikant stigning i de maksimale plasmaniveauer af cisaprid. Det let forlængede QTc-interval, der blev set 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 med samtidig administration af 40 mg esomeprazol hos patienter i warfarinbehandling blev der set koagulationstider inden for det accepterede interval. Efter markedsføringen er der imidlertid indberettet nogle få enkeltstående tilfælde af forhøjet INR af klinisk signifikans under samtidig behandling. Monitorering anbefales i forbindelse med iværksættelse og afslutning af samtidig esomeprazolbehandling under behandling med warfarin eller andre coumarinderivater.

*Clopidogrel*

Resultaterne fra studier med raske forsøgsdeltagere har vist en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion mellem clopidogrel (støddosis på 300 mg/daglig vedligeholdelsesdosis på 75 mg) og esomeprazol (40 mg p.o. daglig), der resulterer i et fald i eksponeringen for clopidogrels aktive metabolit på gennemsnitligt 40 % og i et fald i den maksimale hæmning af (ADP-induceret) trombocytaggregation på gennemsnitligt 14 %.

Når clopidogrel blev givet sammen med en fast dosiskombination af esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg, faldt eksponeringen for clopidogrels aktive metabolit med næsten 40 % i forhold til administration af clopidogrel alene. Den maksimale hæmning af (ADP-induceret) trombocytaggregation hos disse forsøgsdeltagere var dog den samme i den gruppe, der fik clopidogrel, og den gruppe, der fik clopidogrel + kombinationen (esomeprazol + ASA).

Der er rapporteret uoverensstemmende data fra observationsstudier og kliniske studier med hensyn til de kliniske implikationer af denne farmakokinetiske/farmakodynamiske interaktion med esomeprazol, hvad angår væsentlige kardiovaskulære hændelser. Af forsigtighedshensyn frarådes samtidig brug af clopidogrel.

*Undersøgte lægemidler uden klinisk relevante interaktioner*

*Amoxicillin og quinidin*

Det er påvist, at esomeprazol ikke har nogen kliniske relevant indvirkning på farmakokinetikken af amoxicillin eller quinidin.

*Naproxen eller rofecoxib*

I studier med samtidig administration af esomeprazol og enten naproxen eller rofecoxib blev der ikke identificeret nogen klinisk relevante farmakokinetiske interaktioner i kortvarige studier.

Andre lægemidlers indvirkning på esomeprazols farmakokinetik

*Lægemidler, der hæmmer CYP2C19 og/eller CYP3A4*

Esomeprazol metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4. Samtidig administration af esomeprazol og en CYP3A4-hæmmer (clarithromycin 500 mg to gange daglig) resulterede i en fordobling af eksponeringen (AUC) for esomeprazol. Samtidig administration af esomeprazol og en kombineret CYP2C19- og CYP 3A4-hæmmer kan resultere i mere end en fordobling af eksponeringen for esomeprazol. CYP2C19- og CYP3A4-hæmmeren voriconazol øgede omeprazols AUCτ med 280 %. Det er normalt ikke nødvendigt at justere esomeprazoldosen i nogen af disse situationer. Dog bør dosisjustering overvejes hos patienter med svært nedsat leverfunktion, og hvis der er indikation for langvarig behandling. Langvarig behandling er indiceret hos voksne og unge (12 år og derover, se pkt. 4.1).

*Lægemidler, der inducerer CYP2C19 og/eller CYP3A4*

Lægemidler, der inducerer CYP2C19 og/eller CYP3A4 (såsom rifampicin og perikon) kan medføre reducerede serumniveauer af esomeprazol som følge af øget metabolisering af esomeprazol.

Pædiatrisk population

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er utilstrækkelige kliniske data vedrørende eksponering for esomeprazol under graviditet. Data fra epidemiologiske studier med eksponering for den racemiske blanding omeprazol hos et større antal gravide kvinder indikerer ingen misdannelser eller føtotoksicitet. Dyreforsøg med esomeprazol indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår embryonal/føtal udvikling. Dyreforsøg med den racemiske blanding indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger, hvad angår graviditeten, fødslen eller den postnatale udvikling. Der skal udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder.

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

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

Amning

Det er ukendt, om esomeprazol udskilles i human mælk. Der foreligger utilstrækkelige data for virkningen af esomeprazol på nyfødte/spædbørn. Esomeprazol bør ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Dyreforsøg med oral administration af den racemiske blanding omeprazol 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. Der er rapporteret om bivirkninger såsom svimmelhed (ikke almindelig) og sløret syn (sjælden) (se pkt. 4.8). Patienter, der får sådanne bivirkninger, må ikke føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

Opsummering af sikkerhedsprofilen

Hovedpine, mavesmerter, diarré og kvalme er blandt de hyppigst indberettede bivirkninger i kliniske studier (og i forbindelse med brugen efter markedsføringen). Sikkerhedsprofilen er desuden den samme med forskellige formuleringer, behandlingsindikationer, aldersgrupper og patientpopulationer. Der er ikke identificeret nogen dosisrelaterede bivirkninger.

Bivirkningstabel

Påviste eller formodede bivirkninger af esomeprazol i kliniske studier og efter markedsføringen er angivet nedenfor. Ingen af bivirkningerne var dosisrelaterede. Bivirkningerne er opdelt 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) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse** | **Hyppighed** | **Bivirkning** |
| Blod og lymfesystem | Sjælden | Leukopeni, trombocytopeni |
| Meget sjælden | Agranulocytose, pancytopeni |
| Immunsystemet | Sjælden | Overfølsomhedsreaktioner, f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaktion/shock. |
| Metabolisme og ernæring | Ikke almindelig | Perifere ødemer |
| Sjælden | Hyponatriæmi |
| Ikke kendt | Hypomagnesiæmi (se pkt. 4.4); svær hypomagnesiæmi kan korrelere med hypocalcæmi. Hypomagnesiæmi kan også være forbundet med hypokaliæmi. |
| Psykiske forstyrrelser | Ikke almindelig | Insomni |
| Sjælden | Agitation, konfusion, depression |
| Meget sjælden | Aggressivitet, hallucinationer |
| Nervesystemet | Almindelig | Hovedpine |
| Ikke almindelig | Svimmelhed, paræstesi, døsighed |
| Sjælden | Smagsforstyrrelser |
| Øjne | Sjælden | Sløret syn |
| Øre og labyrint | Ikke almindelig | Vertigo |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Sjælden | Bronkospasme |
| Mave-tarm-kanalen | Almindelig | Mavesmerter, obstipation, diarré, flatulens, kvalme/opkastning, funduskirtelpolypper (benigne) |
| Ikke almindelig | Mundtørhed |
| Sjælden | Stomatitis, gastrointestinal candidiasis |
| Ikke kendt | Mikroskopisk colitis |
| Lever og galdeveje | Ikke almindelig | Øgede leverenzymer |
| Sjælden | Hepatitis med eller uden icterus |
| Meget sjælden | Leversvigt, encefalopati hos patienter med præeksisterende leversygdom |
| Hud og subkutane væv | Ikke almindelig | Dermatitis, pruritus, udslæt, urticaria |
| Sjælden | Alopeci, lysfølsomhed |
| 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 columna (se pkt. 4.4). |
| Sjælden | Artralgi, myalgi |
| Meget sjælden | Muskelsvaghed |
| Nyrer og urinveje | Meget sjælden | Interstitiel nefritis; hos nogle patienter er der samtidig rapporteret om nyresvigt. |
| Det reproduktive system og mammae | Meget sjælden | Gynækomasti |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Sjælden | Utilpashed, øget svedtendens |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. 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 tilsigtet overdosering. De beskrevne symptomer i forbindelse med 280 mg var gastrointestinale symptomer og svaghed. Enkeltdoser på 80 mg esomeprazol var ikke forbundet med hændelser. Der er ingen kendt antidot. Esomeprazol bindes i høj grad til plasmaproteiner og er derfor ikke umiddelbart dialyserbart. I tilfælde af overdosering skal behandlingen være symptomatisk, og der skal iværksættes generelle understøttende tiltag.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

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

Esomeprazol, er *S*-isomeren af omeprazol og reducerer sekretionen af mavesyre via en specifik, målrettet virkningsmekanisme. Det hæmmer specifikt syrepumpen i parietalcellerne. Både R- og S-isomeren af omeprazol har lignende farmakodynamisk virkning.

Virkningsmekanisme

Esomeprazol er en svag base, der koncentreres og omdannes til den aktive form i det meget sure miljø i parietalcellernes sekretoriske canaliculi, hvor det hæmmer enzymet H+K+-ATPase (syrepumpen) og hæmmer både basal og stimuleret syresekretion.

Farmakodynamisk virkning

Virkningen indtræder inden for en time efter oral administration af esomeprazol 20 mg og 40 mg. Efter gentagen administration af 20 mg esomeprazol én gang daglig i fem dage er den gennemsnitlige maksimale syreproduktion efter pentagastrinstimulering reduceret med 90 % ved måling 6-7 timer efter administration på dag fem.

Efter fem dage med oral administration af 20 mg eller 40 mg esomeprazol blev der opretholdt en pH-værdi over 4 i mavesækken i en gennemsnitlig periode på henholdsvis 13 timer og 17 timer over 24 timer hos symptomatiske GØRD-patienter. Andelen af patienter, der opretholdt en pH-værdi over 4 i mavesækken i mindst 8, 12 og 16 timer med esomeprazol 20 mg, var henholdsvis 76 %, 54 % og 24 %. De tilsvarende andele med esomeprazol 40 mg var 97 %, 92 % og 56 %.

Ved brug af AUC som et surrogatparameter for plasmakoncentrationen er der påvist en sammenhæng mellem syresekretionshæmning og eksponering.

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

Serumgastrin stiger i forbindelse med behandling med antisekretoriske lægemidler som følge af den reducerede syresekretion. CgA stiger også som følge af den nedsatte gastriske surhedsgrad. Øgede CgA-niveauer kan interferere med undersøgelser for neuroendokrine tumorer. Den tilgængelige, offentliggjorte evidens tyder på, at protonpumpehæmmere bør seponeres mellem 5 dage og 2 uger inden CgA-målinger. På den måde kan CgA-niveauerne, som kan være falsk forøgede efter PPI-behandling, vende tilbage til referenceområdet.

Der er set en stigning i antallet af ECL-celler, som muligvis er relateret til de øgede serumgastrinniveauer, hos både børn og voksne under langvarig behandling med esomeprazol. Disse fund vurderes ikke at være af klinisk signifikans.

Under langvarig behandling med antisekretoriske lægemidler er der rapporteret om en let forøget hyppighed af cyster på glandula gastricae. Disse forandringer er en fysiologisk konsekvens af den udtalte hæmning af syresekretionen, men de er godartede og tilsyneladende reversible.

Når surhedsgraden i maven er nedsat af en hvilken som helst årsag, herunder brug af protonpumpehæmmere, øges det gastriske antal af bakterier, der er normalt forekommende i mave-tarm-kanalen. Behandling med protonpumpehæmmere kan medføre en let forøget risiko for gastrointestinale infektioner såsom *Salmonella* og *Campylobacter*, og hos hospitalsindlagte patienter muligvis også *Clostridium difficile*.

Pædiatrisk population

*GØRD - Børn i alderen 1 til 11 år*

I et multicenterstudie med parallelgrupper blev 109 pædiatriske patienter med endoskopisk påvist GØRD (i alderen 1 til 11 år) behandlet med esomeprazol én gang daglig i op til 8 uger for at evaluere sikkerheden og tolerabiliteten. Doseringen var baseret på patientens vægt, som følger:

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.

Patienterne blev endoskopisk karakteriseret med hensyn til forekomst eller fravær af erosiv øsofagitis. 53 patienter havde erosiv øsofagitis ved baseline. Ud af de 45 patienter, der fik opfølgende endoskopi, oplevede 42 (93,3 %) patienter, at deres erosive øsofagitis var forsvundet (88,9 %) eller forbedret (4,4 %) efter 8 ugers behandling.

*GØRD - Børn i alderen 0 til 11 måneder*

I et placebokontrolleret studie (98 patienter i alderen 1-11 måneder) blev virkningen og sikkerheden hos patienter med tegn og symptomer på GØRD evalueret. Der blev givet esomeprazol 1 mg/kg én gang daglig i 2 uger (ublindet fase), og 80 patienter deltog i yderligere 4 uger (dobbeltblindet behandlings- og seponeringsfase). Der var ingen signifikant forskel mellem esomeprazol og placebo, hvad angik det primære endepunkt, tid til seponering på grund af symptomforværring.

I et placebokontrolleret studie (52 patienter i alderen < 1 måned) blev virkningen og sikkerheden hos patienter med symptomer på GØRD evalueret. Der blev givet esomeprazol 0,5 mg/kg én gang daglig i minimum 10 dage. Der var ingen signifikant forskel mellem esomeprazol og placebo, hvad angik det primære endepunkt, ændring i antallet af forekomster af GØRD-symptomer i forhold til baseline.

Resultaterne fra de pædiatriske studier viser desuden, at henholdsvis 0,5 mg/kg og 1,0 mg/kg esomeprazol hos spædbørn i alderen < 1 måned og i alderen 1-11 måneder reducerede den gennemsnitlige procentdel af tid med intraøsofageal pH < 4.

Sikkerhedsprofilen viste sig at være den samme som hos voksne.

I et studie hos pædiatriske GØRD-patienter (i alderen < 1 til 17 år), der fik langvarig PPI-behandling, udviklede 61 % af børnene lave grader af ECL-cellehyperplasi uden kendt klinisk signifikans og uden udvikling af atrofisk gastritis eller karcinoide tumorer.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Esomeprazol er syrelabilt og administreres oralt som enterobelagt granulat. Der er ubetydelig omdannelse til R-isomeren *in vivo*. Esomeprazol absorberes hurtigt, og de maksimale plasmaniveauer opnås cirka 1-2 timer efter administration. Den absolutte biotilgængelighed er 64 % efter en enkelt dosis på 40 mg og stiger til 89 % efter gentagen administration én gang dagligt. De tilsvarende værdier for 20 mg esomeprazol er henholdsvis 50 % og 68 %. Indtagelse af mad forsinker og reducerer absorptionen af esomeprazol, men dette har dog ingen signifikant indflydelse på esomeprazols virkning på surhedsgraden i maven.

Fordeling

Det tilsyneladende fordelingsvolumen ved steady state hos raske personer er cirka 0,22 l/kg legemsvægt. Esomeprazols plasmaproteinbindingsgrad er 97 %.

Biotransformation

Esomeprazol metaboliseres fuldstændigt af cytochrom P450-systemet (CYP). Størstedelen af esomeprazols metabolisme afhænger af det polymorfe CYP2C19, som er ansvarligt for dannelsen af esomeprazols hydroxy- og desmethylmetabolitter. Den resterende del afhænger af en anden specifik isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen af esomeprazolsulfon, hovedmetabolitten i plasma.

Elimination

Parametrene nedenfor afspejler primært farmakokinetikken hos personer med et funktionelt CYP2C19-enzym (god metaboliseringsevne).

Den totale plasmaclearance er cirka 17 l/t efter en enkelt dosis og cirka 9 l/t efter gentagen administration. Plasmaeliminationshalveringstiden er cirka 1,3 time efter gentagen dosering én gang dagligt. Esomeprazol elimineres fuldstændigt fra plasma mellem doserne uden tendens til akkumulation ved administration én gang dagligt. Esomeprazols primære metabolitter har ingen indvirkning på sekretionen af mavesyre.

Næsten 80 % af en oral esomeprazoldosis udskilles som metabolitter i urinen, resten i fæces. Mindre end 1 % af moderstoffet findes i urinen.

Linearitet/non-linearitet

Esomeprazols farmakokinetik er blevet undersøgt med doser op til 40 mg 2 gange dagligt. Arealet under plasmakoncentrations-/tidskurven øges ved gentagen administration af esomeprazol. Denne øgning er dosisafhængig og resulterer i en mere end dosisproportional stigning i AUC efter gentagen administration. Denne tids- og dosisafhængighed skyldes, at førstepassage-metabolismen og den systemiske clearance er nedsat, sandsynligvis fordi esomeprazol og/eller dets sulfonmetabolit hæmmer CYP2C19-enzymet.

Særlige patientpopulationer

*Patienter med nedsat metaboliseringsevne*

Cirka 2,9 ± 1,5 % af populationen mangler et funktionelt CYP2C19-enzym og har derfor nedsat metaboliseringsevne. Hos disse personer katalyseres metaboliseringen af esomeprazol sandsynligvis primært af CYP3A4. Efter gentagen administration af 40 mg esomeprazol én gang dagligt var det gennemsnitlige areal under plasmakoncentrations-/tidskurven cirka 100 % højere hos personer med nedsat metaboliseringsevne end hos personer med et funktionelt CYP2C19-enzym (god metaboliseringsevne). De gennemsnitlige maksimale plasmakoncentrationer var forøget med cirka 60 %. Disse fund har ingen betydning for doseringen af esomeprazol.

*Køn*

Efter en enkelt dosis esomeprazol på 40 mg er arealet under plasmakoncentrations-/tidskurven cirka 30 % højere hos kvinder end hos mænd. Der ses ingen forskel mellem kønnene efter gentagen administration én gang dagligt. Disse fund har ingen betydning for doseringen af esomeprazol.

*Nedsat leverfunktion*

Metaboliseringen af esomeprazol kan være nedsat hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion. Metaboliseringshastigheden er nedsat hos patienter med svært nedsat leverfunktion, hvilket resulterer i en fordobling af esomeprazols areal under plasmakoncentrations-/tidskurven. Derfor bør maksimumdosis ikke overskride 20 mg hos patienter med svært nedsat leverfunktion. Esomeprazol og dets primære metabolitter udviser ingen tendens til akkumulering ved dosering én gang dagligt.

*Nedsat nyrefunktion*

Der er ikke udført studier hos patienter med nedsat nyrefunktion. Eftersom nyrerne er ansvarlige for udskillelsen af esomeprazols metabolitter, men ikke for eliminationen af moderstoffet, forventes metaboliseringen af esomeprazol ikke at være ændret hos patienter med nedsat nyrefunktion.

*Ældre*

Metaboliseringen af esomeprazol er ikke signifikant ændret hos ældre (71-80 år).

*Pædiatrisk population*

*Unge i alderen 12-18 år*

Efter gentagen administration af doser på 20 mg og 40 mg esomeprazol hos unge i alderen 12-18 år var den totale eksponering (AUC) og tiden til opnåelse af maksimal plasmakoncentration (tmax) den samme som hos voksne.

*Børn i alderen 1-11 år*

Efter gentagen administration af doser på 10 mg esomeprazol var den totale eksponering (AUC) ensartet inden for aldersintervallet 1-11 år, og eksponeringen svarede til den eksponering, der blev set hos unge og voksne med dosen på 20 mg.

Efter gentagen administration af esomeprazoldoser på 20 mg var den totale eksponering (AUC) højere hos børn i alderen 6-11 år end hos unge og voksne, der fik den samme dosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

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

Karcinogenicitetsstudier hos rotter med den racemiske blanding har vist gastrisk ECL-cellehyperplasi og karcinoider. Disse gastriske virkninger hos rotter skyldes vedvarende, markant hypergastrinæmi sekundært til reduceret mavesyreproduktion og ses efter langvarig behandling af rotter med midler, der hæmmer mavesyresekretionen. Der blev ikke set nogen nye eller uventede toksicitetsfund hos unge rotter og hunde efter administration af esomeprazol i op til 3 måneder sammenlignet med voksne dyr.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Esomeprazolgranulat

Sukkerkugler (saccharose/glucose og majsstivelse)

Ethylcellulose (E462)

Magnesiumstearat

Povidon

Magnesiumoxid, let (E530)

Methacrylsyre-ethylacrylat-copolymer (1:1)

Triethylcitrat (E1505)

Glycerolmonostearat

Polysorbat 80 (E433)

Talcum (E553B)

Hjælpestofgranulat

Glucosemonohydrat

Xanthangummi (E415)

Crospovidon

Jernoxid, gul (E172)

Hydroxypropylcellulose (E463)

Citronsyremonohydrat (til pH-justering)

Silica, kolloid vandfri

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

Efter rekonstituion

Skal anvendes inden for 30 minutter efter rekonstitution.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Må ikke opbevares ved temperaturer over 30 °C.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Breve (indeholdende granulat)

Laminat bestående af tre lag: Polyethylenterephthalat (PET), aluminium, lavdensitetspolyethylen (LDPE), som beskytter granulatet mod fugt.

Pakningsstørrelser: 28, 30 og 56 breve, i æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler ved bortskaffelse.

Til patienter med nasogastrisk eller gastrisk sonde in situ

1. For at opnå en dosis på 10 mg tømmes indholdet af ét brev à 10 mg i 15 ml vand.
2. For at opnå en dosis på 20 mg tømmes indholdet af to breve à 10 mg i 30 ml vand.
3. Omrør.
4. Lad stå et par minutter for at tykne.
5. Omrør igen.
6. Træk suspensionen op i en sprøjte.
7. Injicér ind i maven via den enterale sonde (French-størrelse 6 eller større) inden for 30 minutter efter rekonstitution.
8. Genfyld sprøjten med 15 ml vand efter en dosis på 10 mg og med 30 ml efter en dosis på 20 mg.
9. Omryst og skyl resterende indhold i den enterale sonde ind i maven.

Ikke anvendt suspension skal bortskaffes.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68184

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

29. august 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

18. oktober 2023