

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esomeprazol Oresund Pharma 40 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 40 mg esomeprazol (som natriumsalt).

Hjelpestoff med kjent effekt:

Dette legemidlet inneholder < 1 mmol natrium (23 mg) per 40 mg dvs. så godt som natriumfritt.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.
Hvitt eller off –white porøst pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Esomeprazol Oresund Pharma til injeksjon og infusjon er indisert hos voksne for:

- Gastrisk antisekretorisk behandling når oral behandling ikke er egnet, slik som:
 - til pasienter med gastroesofagal reflukssykdom (GERD) med øsofagitt og/eller alvorlige symptomer på refluks.
 - for tilheling av NSAID-relaterte ventrikkelsår.
 - forebyggende behandling mot NSAID-relaterte ventrikkel- og duodenalsår hos risikopasienter.
- Forebygging av reblødning hos pasienter etter terapeutisk endoskopi for akutt blødende mage- eller duodenalsår.

Esomeprazol Oresund Pharma til injeksjon og infusjon er indisert hos barn og ungdom i alderen 1-18 år for:

- Gastrisk antisekretorisk behandling når oral administrering ikke er mulig, slik som:
 - gastroesofagal reflukssykdom (GERD) hos pasienter med eroderende refluksøsofagitt og/eller alvorlige symptomer på refluks.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Gastrisk antisekretorisk behandling når oral behandling ikke er mulig

Pasienter som ikke kan benytte oral behandling kan behandles parenteralt med 20-40 mg én gang daglig. Pasienter med refluksøsofagitt bør behandles med 40 mg én gang daglig. Pasienter som behandles symptomatisk for reflukssykdom gis 20 mg én gang daglig.

Den vanlige dosen ved tilheling av NSAID-relaterte ventrikkelsår er 20 mg én gang daglig. Ved forebyggende behandling mot NSAID-relaterte ventrikkel- og duodenalsår bør risikopasienter behandles med 20 mg én gang daglig.

Vanligvis benyttes intravenøs behandling i en kort periode, og oral behandling innledes så snart som mulig.

Forhindring av reblødning av ventrikkel og duodenalsår

Etter terapeutisk endoskopi for akutt blødende ventrikkel- eller duodenalsår, gis 80 mg som en bolusinfusjon i løpet av 30 minutter. Deretter gis kontinuerlig intravenøs infusjon med 8 mg/time gitt over 3 dager (72 timer).

Den parenterale behandlingsperioden skal etterfølges av oral syresuppresjonsbehandling.

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Injeksjon

40 mg dose

5 ml rekonstituert oppløsning (8 mg/ml) bør gis som en intravenøs injeksjon i løpet av en periode på minst 3 minutter.

20 mg dose

2,5 ml eller halvparten av den rekonstituerte oppløsningen (8 mg/ml) bør gis intravenøst i løpet av en periode på minst 3 minutter. Eventuell ubrukt oppløsning destrueres.

Infusjon

40 mg dose

Rekonstituert oppløsning bør gis intravenøst i løpet av en periode på 10-30 minutter.

20 mg dose

Halvparten av den rekonstituerte oppløsningen bør gis intravenøst i løpet av en periode på 10-30 minutter. Eventuell ubrukt oppløsning destrueres.

80 mg bolusdose

Den rekonstituerte oppløsningen bør gis som kontinuerlig intravenøs infusjon i en periode på 30 minutter.

8 mg/time dosering

Den rekonstituerte oppløsningen bør gis som kontinuerlig intravenøs infusjon i en periode på 71,5 timer (basert på en infusjonsrate på 8 mg/time. Se pkt. 6.3 for holdbarhet av rekonstituert oppløsning).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Forsiktighet må utvises ved alvorlig nyresvikt på grunn av begrenset erfaring (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Gastroesofagal reflukssykdom: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon bør en maksimumdose på 20 mg én gang daglig av Esomeprazol Oresund Pharma ikke overskrides (se pkt. 5.2).

Blødende sår: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. Ved alvorlig nedsatt leverfunksjon kan det etter en initial bolusdose på 80 mg Esomeprazol Oresund Pharma infusjonsvæske være tilstrekkelig med en dose på 4 mg/time gitt som kontinuerlig intravenøs infusjon i 71,5 timer (se pkt. 5.2).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Dosering

Barn og ungdom i alderen 1-18 år

Gastrisk antisekretorisk behandling når oral administrering ikke er mulig

Pasienter som ikke kan få oral administrering kan behandles parenteralt én gang daglig som en del av en fullstendig behandlingsperiode for GERD (se doser i tabellen nedenfor).

Vanligvis bør intravenøs behandling være kortvarig og overgang til oral behandling bør gjøres så raskt som mulig.

Anbefalte intravenøse doser med esomeprazol

Aldersgruppe	Behandling av eroderende refluksøsofagitt	Symptomatisk behandling av GERD
1-11 år	Vekt <20 kg: 10 mg én gang daglig Vekt ≥20 kg: 10 mg eller 20 mg én gang daglig	10 mg én gang daglig
12-18 år	40 mg én gang daglig	20 mg én gang daglig

Administrasjonsmåte

For instruksjoner om rekonstituering av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Injeksjon

40 mg dose

5 ml av den rekonstituerte oppløsningen (8 mg/ml) bør gis som en intravenøs injeksjon over en periode på minst 3 minutter.

20 mg dose

2,5 ml eller halvparten av den rekonstituerte oppløsningen (8 mg/ml) bør gis som en intravenøs injeksjon over en periode på minst 3 minutter. Eventuell ubrukt oppløsning destrueres.

10 mg dose

1,25 ml av den rekonstituerte oppløsningen (8 mg/ml) bør gis som en intravenøs injeksjon over en periode på minst 3 minutter. Eventuell ubrukt oppløsning destrueres.

Infusjon

40 mg dose

Den rekonstituerte oppløsningen bør gis som en intravenøs infusjon over en periode på 10-30 minutter.

20 mg dose

Halvparten av den rekonstituerte oppløsningen bør gis som en intravenøs infusjon over en periode på 10-30 minutter. Eventuell ubrukt oppløsning destrueres.

10 mg dose

En firedel av den rekonstituerte oppløsningen bør gis som en intravenøs infusjon over en periode på 10-30 minutter. Eventuell ubrukt oppløsning destrueres.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet, andre substituerte benzimidazolpreparater eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Esomeprazol skal ikke brukes samtidig med nelfinavir (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved alarmsymptomer (som signifikant uventet vekttap, stadige brekninger, dysfagi, hematemese eller melena), og når ventrikkelsår mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes, da behandling med Esomeprazol Oresund Pharma kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

Gastrointestinale infeksjoner

Behandling med protonpumpehemmere (PPI) kan føre til en liten økt risiko for gastrointestinale infeksjoner med f.eks. *Salmonella* og *Campylobacter* (se pkt. 5.1).

Absorpsjon av vitamin B₁₂

Esomeprazol kan, som alle syreblokkerende legemidler, redusere absorpsjonen av vitamin B₁₂ (cyanokobolamin) på grunn av hypo- eller aklorhydri. Dette bør vurderes hos pasienter med reduserte kroppsdepoter eller risikofaktorer for redusert vitamin B₁₂-absorpsjon ved langtidsbehandling.

Hypomagnesemi

Alvorlig hypomagnesemi har blitt rapportert hos pasienter som behandles med PPI som esomeprazol i minst tre måneder og i de fleste tilfeller i ett år. Alvorlige manifestasjoner av hypomagnesemi slik som utmattelse, tetani, delirium, kramper, svimmelhet og ventrikkelarytmi kan forekomme, men de kan begynne snikende og bli oversett. Hos de fleste berørte pasientene bedret hypomagnesemi seg etter magnesiumerstatning og seponering av PPI.

Hos pasienter som forventes å være på langtidsbehandling eller som tar PPI med digoksin eller legemidler som forårsaker hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivåer før oppstart med PPI-behandling og periodisk under behandlingen.

Risiko for brudd

Protonpumpehemmere, spesielt ved bruk i høye doser over lang tid (>1 år) kan gi en liten økning i risiko for hofte-, håndledd- og rygradsbrudd, hovedsakelig hos eldre personer eller i nærvær av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den totale risikoen for brudd med 10-40 %. Noe av denne økningen kan være forårsaket av andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for osteoporose bør få behandling i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer og må ha et tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på solesponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Esomeprazol Oresund Pharma bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

Kombinasjon med andre legemidler

Samtidig administrering av esomeprazol og atazanavir anbefales ikke (se pkt. 4.5). Dersom det vurderes at kombinasjon av atazanavir og protonpumpehemmer ikke kan unngås, anbefales nøye klinisk monitorering i kombinasjon med en økning av atazanavirdosen til 400 mg med 100 mg ritonavir. Dosen esomeprazol på 20 mg skal ikke overskrides.

Esomeprazol er en CYP2C19-hemmer. Mulighet for interaksjoner med legemidler som metaboliseres via CYP2C19 bør vurderes ved oppstart og avslutning av behandlingen med esomeprazol. En interaksjon er observert mellom klopidoogrel og esomeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er usikker. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av esomeprazol og klopidoogrel frarådes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), slik som erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende eller fatale, har blitt rapportert i svært sjeldne tilfeller ved bruk av esomeprazol.

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på de alvorlige hudreaksjonene EM/SJS/TEN/DRESS, og bør umiddelbart ta kontakt med lege ved observasjon av slike tegn eller symptomer. Esomeprazol bør umiddelbart seponeres ved observasjon av tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og egnet behandling eller monitorering bør igangsettes ved behov. Pasienter som opplever EM/SJS/TEN/DRESS, bør ikke bruke legemidlet igjen.

Påvirkning av laboratorietester

Forhøyede nivåer av kromogranin A (CgA) kan påvirke undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå dette, bør behandling med esomeprazol stoppes minst fem dager før måling av CgA (se pkt. 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivåene ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandlingen med protonpumpehemmere.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Effekter av esomeprazol på andre legemidlers farmakokinetikk

Proteasehemmere

Det er rapportert at omeprazol interagerer med enkelte proteasehemmere. Den kliniske betydningen og mekanismene bak de rapporterte interaksjonene er ikke alltid kjent. Økt pH i magesekken ved omeprazolbehandling kan endre absorpsjonen av proteasehemmere. Andre mulige interaksjonsmekanismer er via hemming av CYP2C19.

For atazanavir og nelfinavir er det rapportert reduserte serumnivåer når de er gitt sammen med omeprazol. Samtidig administrering anbefales derfor ikke. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg én gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige, resulterte i en betydelig reduksjon i atazanavireksponering (ca. 75 % reduksjon i AUC, C_{maks} og C_{min}). Økning av atazanavirdosen til 400 mg kompenserte ikke for den påvirkningen omeprazol hadde på atazanavir-eksponeringen. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg én gang daglig) og atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige, resulterte i en reduksjon i atazanavireksponering med ca. 30 % sammenlignet med eksponering sett ved én daglig dose atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uten omeprazol 20 mg én gang daglig. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg én gang daglig) reduserte gjennomsnittlig AUC, C_{maks} og C_{min} for nelfinavir med 36-39 % og gjennomsnittlig AUC, C_{maks} og C_{min} for den farmakologisk aktive metabolitten M8 med 75-92 %. På grunn av tilsvarende farmakodynamiske effekter og farmakokinetiske egenskaper for omeprazol og esomeprazol, anbefales ikke samtidig administrering av esomeprazol og atazanavir (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av esomeprazol og nelfinavir er kontraindisert (se pkt. 4.3).

For sakonavir (med ritonavir administrert samtidig) er det rapportert økte serumnivåer (80-100 %) ved samtidig behandling med omeprazol (40 mg én gang daglig). Behandling med omeprazol 20 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponering for darunavir (med ritonavir administrert samtidig) og amprenavir (med ritonavir administrert samtidig). Behandling med esomeprazol 20 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponering for amprenavir (med og uten ritonavir administrert samtidig). Behandling med omeprazol 40 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponering av lopinavir (med ritonavir administrert samtidig).

Metotreksat

Det er rapportert økning i metotreksatnivåene hos noen pasienter når metotreksat gis sammen med PPIer. Ved administrering av høye doser metotreksat, kan det være nødvendig å vurdere en midlertidig seponering av esomeprazol.

Takrolimus

Samtidig administrering av esomeprazol er rapportert å øke serumnivå av takrolimus. En forsterket monitorering av takrolimuskonsentrasjoner samt nyrefunksjon (kreatininclearance) skal derfor utføres, og takrolimusdosen skal justeres ved behov.

Legemidler med pH avhengig absorpsjon

Magesyresuppresjon ved behandling med esomeprazol og andre PPI kan redusere eller øke absorpsjonen av legemidler med en magesyreavhengig absorpsjon. I likhet med andre legemidler som reduserer syrenivået i magesekken kan absorpsjon av legemidler slik som ketokonazol, itraconazol og erlotinib reduseres og absorpsjonen av digoksin kan øke under behandling med esomeprazol. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg daglig) og digoksin hos friske personer, økte biotilgjengeligheten til digoksin med 10 % (opptil 30 % hos to av ti personer). Digoksintoksisitet er sjelden rapportert. Det bør imidlertid utvises forsiktighet hvis esomeprazol gis i høye doser til eldre pasienter. Det bør da iverksettes terapeutisk legemiddelmonitorering av digoksin.

Legemidler som metaboliseres via CYP2C19

Esomeprazol hemmer CYP2C19, det viktigste enzymet for metabolisme av esomeprazol. Ved samtidig behandling med esomeprazol og legemidler som metaboliseres via CYP2C19, som f.eks. diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin osv., kan dermed plasmakonsentrasjonen av disse øke, og en dosereduksjon kan være nødvendig. Det har ikke vært gjennomført *in vivo* interaksjonsstudier med intravenøs høydosebehandling (80 mg + 8 mg/time). Effekten av esomeprazol på legemidler metabolisert av CYP2C19 kan være mer uttalt ved slik behandling, og pasientene bør derfor monitoreres nøye med hensyn til bivirkninger i løpet av 3-dagers perioden med intravenøs behandling.

Diazepam

Samtidig oral administrasjon av 30 mg esomeprazol førte til en 45 % reduksjon i utskillelse av CYP2C19-substratet diazepam.

Fenytoin

Samtidig oral administrasjon med 40 mg esomeprazol og fenytoin resulterte i 13 % økning av bunnivåer av fenytoin i plasma hos epileptikere. Det anbefales å monitorere plasmakonsentrasjonen av fenytoin når behandling av esomeprazol introduseres eller seponeres.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg én gang daglig) økte C_{maks} og AUC_{τ} av vorikonazol (et CYP2C19 substrat) med henholdsvis 15 % og 41 %.

Cilostazol

Omeprazol samt esomeprazol virker som hemmere av CYP2C19. I en krysningsstudie med omeprazol gitt i doser på 40 mg til friske personer, økte C_{maks} og AUC for cilostazol med henholdsvis 18 % og 26 %, og for en av dens aktive metabolitter med henholdsvis 29 % og 69 %.

Cisaprid

Samtidig oral administrering av 40 mg esomeprazol og cisaprid hos friske frivillige resulterte i 32 % økning av arealet under plasmakonsentrasjonskurven (AUC), og en 31 % forlengelse av halveringstiden ($t_{1/2}$), men ingen signifikant økning i maksimalt plasmanivå av cisaprid. Det ubetydelig forlengede QTc-intervallet som ble observert etter administrering av cisaprid alene, ble ikke ytterligere forlenget når cisaprid ble gitt i kombinasjon med esomeprazol.

Warfarin

I en klinisk studie er det vist at ved samtidig oral administrering av 40 mg esomeprazol og warfarin, lå koagulasjonstiden innenfor akseptabelt område. Likevel er det etter markedsføring av legemidlet av oral behandling med esomeprazol rapportert noen få isolerte tilfeller av klinisk relevant forhøyet INR ved samtidig behandling. Monitorering anbefales ved initiering og seponering av esomeprazol ved samtidig behandling med warfarin eller andre kumarinderivater.

Klopidogrel

Det er vist en farmakokinetisk (PK)/farmakodynamisk (PD) interaksjon mellom klopidogrel (startdose 300 mg/vedlikeholdsdose på 75 mg daglig) og esomeprazol (40 mg oralt, daglig) i studier med friske frivillige. Denne interaksjonen resulterte i en nedsatt eksponering for den aktive metabolitten til klopidogrel med gjennomsnittlig 40 %, samt at den maksimale hemmingen av plateaggregering (ADP-indusert) viste en gjennomsnittlig nedgang på 14 %.

I en studie med friske frivillige, hvor klopido­grel ble gitt sammen med en fast dosering av kombinasjonen esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg, sammenlignet med klopido­grel alene, var det en nesten 40 % nedgang i eksponeringen for den aktive metabolitten til klopido­grel. Den maksimale hemming av plateaggregering (ADP-indusert) hos disse personene var lik i begge preparatgruppene klopido­grel og klopido­grel sammen med kombinasjonen (esomeprazol + ASA).

Fra både observasjonsstudier og kliniske studier er det rapportert inkonsistente data vedrørende de kliniske implikasjonene av PK/PD-interaksjonen hos esomeprazol i forhold til større kardiovaskulære hendelser. Som en forsiktighetsregel anbefales ikke samtidig bruk med klopido­grel.

Undersøkte legemidler uten klinisk relevant interaksjon

Amoksisicillin og kinidin

Det er vist at esomeprazol ikke har noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til amoksisicillin eller kinidin.

Naproksen og rofecoksib

I korttidsstudier som sammenlignet samtidig behandling med esomeprazol og enten naproksen eller rofecoksib, ble det ikke sett klinisk relevante farmakokinetiske interaksjoner.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til esomeprazol

Legemidler som hemmer CYP2C19 og/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseres via CYP2C19 og CYP3A4. Samtidig oral administrering av esomeprazol og CYP3A4-hemmeren, klaritromycin (500 mg 2 ganger daglig) resulterte i en fordobling av AUC for esomeprazol. Samtidig administrering av esomeprazol og en kombinert hemmer av CYP2C19 og CYP3A4 kan føre til mer enn en fordobling av esomeprazoleksponering. CYP2C19 og CYP3A4-hemmeren vorikonazol økte AUC_τ for omeprazol med 280 %. Dosejustering av esomeprazol kreves vanligvis ikke i noen av disse tilfellene. Dosejustering bør imidlertid vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og dersom langtidsbehandling er indisiert.

Legemidler som induserer CYP2C19 og/eller CYP3A4

Legemidler som er kjent for å indusere CYP2C19 eller CYP3A4 eller begge (slik som rifampicin og Johannesurt), kan medføre redusert serumnivå av esomeprazol ved å øke metaboliseringen av esomeprazol.

Pediatrik populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Kliniske data for bruk av Esomeprazol Oresund Pharma ved graviditet er ufullstendige.

Epidemiologiske studier som inneholder data fra et større antall graviditeter eksponert for den racemiske blandingen omeprazol indikerer ingen misdannelser eller føtotoksiske effekter. Dyrestudier med esomeprazol indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på embryo/føtal utvikling. Dyrestudier med den racemiske blandingen indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn til graviditet, fødsel eller postnatal utvikling. Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av Esomeprazol Oresund Pharma til gravide.

En moderat mengde data fra gravide kvinner (utfall for mellom 300-1000 graviditeter) indikerer ingen misdannelser eller føto/neonatal-toksisitet forårsaket av esomeprazol.

Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ikke kjent om esomeprazol blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Det foreligger ikke tilstrekkelig informasjon om effekten av esomeprazol hos nyfødte/spedbarn. Esomeprazol skal ikke brukes under amming.

Fertilitet

Dyrestudier med den racemiske blandingen omeprazol, gitt oralt, indikerer ingen effekter med hensyn til fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Esomeprazol har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Bivirkninger som svimmelhet (mindre vanlige) og tåkesyn (mindre vanlige) er rapportert (se pkt. 4.8). Ved slik påvirkning skal pasienter ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Hodepine, abdominalsmerter, diaré og kvalme er blant de vanligste bivirkningene som er rapportert i kliniske studier (og også etter markedsføring). I tillegg er sikkerhetsprofilen tilsvarende for ulike formuleringer, indikasjoner, aldersgrupper og pasientpopulasjoner. Doserelaterte bivirkninger er ikke identifisert.

Bivirkningstabell

Følgende bivirkninger er rapportert eller mistenkt i kliniske studier med esomeprazol administrert oralt eller intravenøst og etter markedsføring av oral esomeprazol. Bivirkningene er klassifisert i henhold til hyppighet: svært vanlige $\geq 1/10$, vanlige $\geq 1/100$ til $< 1/10$, mindre vanlige $\geq 1/1000$ til $< 1/100$, sjeldne $\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$, svært sjeldne $< 1/10\,000$, ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Organklasser	Hyppighet	Bivirkning
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
	Svært sjeldne	Agranulocytose, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Perifert ødem
	Sjeldne	Hyponatremi
	Ikke kjent	Hypomagnesemi (se pkt. 4.4). Alvorlig hypomagnesemi kan korrelere med hypokalsemi. Hypomagnesemi kan også assosieres med hypokalemi.
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Insomni
	Sjeldne	Agitasjon, forvirring, depresjon
	Svært sjeldne	Aggresjon, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet, parestesi, somnolens
	Sjeldne	Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Mindre vanlige	Tåkesyn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Bronkospasme

Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme/oppkast, kjertelpolypper i ventrikkelen (benigne)
	Mindre vanlige	Munntørhet
	Sjeldne	Stomatitt, gastrointestinal kandida
	Ikke kjent	Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Økning i leverenzymmer
	Sjeldne	Hepatitt med eller uten gulsott
	Svært sjeldne	Leversvikt, encefalopati hos pasienter med eksisterende leversykdom
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Reaksjoner på administrasjonsstedet*
	Mindre vanlige	Dermatitt, kløe, utslett, urtikaria
	Sjeldne	Alopeci, fotosensitivitet
	Svært sjeldne	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
	Ikke kjent	Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Brudd i hofte, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4)
	Sjeldne	Artralgi, myalgi
	Svært sjeldne	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Interstitial nefrititt; hos noen pasienter har nyresvikt blitt rapportert samtidig
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Malaise, økt svetting

*Reaksjoner på administrasjonsstedet er hovedsakelig observert i en studie med eksponering med høydose i 3 dager (72 timer) (se pkt. 5.3).

Isolerte tilfeller av irreversibel synsnedsettelse er rapportert hos kritisk syke pasienter som er behandlet med omeprazol (racematet) intravenøs injeksjon, spesielt ved høye doser, men det er ikke fastslått noen årsakssammenheng.

Pediatrisk populasjon

En randomisert, åpen, multinasjonal studie ble utført for å evaluere farmakodynamikken ved gjentatte intravenøse doser, én gang daglig i 4 dager med esomeprazol hos pediatriske pasienter 0 til 18 år (se pkt. 5.2). Totalt var 57 pasienter (8 barn i aldersgruppen 1-5 år) inkludert i sikkerhetsvurderingen. Sikkerhetsresultatene er i samsvar med den kjente sikkerhetsprofilen for esomeprazol, og det ble ikke påvist noen nye sikkerhetsaspekter.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes svært begrenset erfaring med tilsiktet overdosering. Symptomer beskrevet i forbindelse med inntak av en oral dose på 280 mg var gastrointestinale symptomer og svakhetsfølelse. Orale enkeltdoser på 80 mg esomeprazol og intravenøse doser på 308 mg esomeprazol i løpet av 24 timer ga

ingen spesielle effekter. Antidot er ikke kjent. Esomeprazol har høy proteinbindingsgrad, noe som vanskeliggjør dialyse. Behandling av overdosering bør være symptomatisk og generelle støttetiltak bør igangsettes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler mot syrerelaterte lidelser, protonpumpehemmere, ATC-kode: A02B C05

Esomeprazol er S-isomeren av omeprazol og hemmer sekresjon av saltsyre i magesekken gjennom en spesifikt målrettet virkningsmekanisme. Esomeprazol er en spesifikk hemmer av syrepumpen i parietalcellene. Både R- og S-isomeren av omeprazol har tilsvarende farmakodynamisk aktivitet.

Virkningsmekanisme

Esomeprazol er en svak base som konsentreres og omdannes til aktiv form i det svært sure miljøet i de små intracellulære sekretoriske kanalene i parietalcellene, der den hemmer enzymet K^+H^+ -ATPase – syrepumpen og hemmer både basalsekresjon og stimulert syreproduksjon.

Farmakodynamiske effekter

Etter 5 dager oral dosering med esomeprazol 20 mg og 40 mg opprettholdes en intragastrisk pH >4 i gjennomsnitt i henholdsvis 13 timer og 17 timer i en 24 timers periode hos pasienter med symptomatisk GERD. Effekten er tilsvarende uavhengig av om esomeprazol gis oralt eller intravenøst.

Ved å bruke AUC som en surrogatparameter for plasmakonsentrasjonen, er det vist at hemming av syresekresjonen er relatert til eksponering av oralt administrert esomeprazol.

Ved intravenøs administrering av 80 mg esomeprazol som en bolusinfusjon i løpet av 30 minutter, etterfulgt av en kontinuerlig intravenøs infusjon med 8 mg/time i 23,5 timer hos friske frivillige, ble intragastrisk pH over 4 og pH over 6 vedlikeholdt i en gjennomsnittlig tid på henholdsvis 21 timer og 11-13 timer i løpet av 24-timers perioden.

Tilheling av refluksøsofagitt med esomeprazol 40 mg oppnås hos ca. 78 % av pasientene etter 4 uker, og hos 93 % etter 8 uker ved oral behandling.

I en randomisert, dobbelblindet, placebokontrollert klinisk studie, ble pasienter med endoskopisk bekreftet blødende ventrikkelsår karakterisert som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (henholdsvis 9 %, 43 %, 38 % og 10 %) randomisert til behandling med esomeprazol infusjonsvæske (n=375) eller placebo (n=389). Etter endoskopisk hemostase, fikk pasientene enten 80 mg esomeprazol som intravenøs infusjon over 30 minutter etterfulgt av kontinuerlig infusjon med esomeprazol 8 mg/time, eller placebo i 72 timer. Etter den første 72-timers perioden fikk alle pasienter åpen syrehemmende behandling med esomeprazol 40 mg oralt i 27 dager. Forekomst av reblødning etter 3 dager var 5,9 % i esomeprazolgruppen sammenlignet med 10,3 % i placebogruppen. Ved dag 30 etter behandling, var forekomst av reblødning hos gruppen som ble behandlet med esomeprazol versus placebo henholdsvis 7,7 % og 13,6 %.

Under behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin som følge av redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i ventrikkelen. Det økte nivået av CgA kan påvirke undersøkelser av nevroendokrine svulster. Publiserte holdepunkter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør avbrytes mellom 5 dager og 2 uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

Økt antall ECL-celler som mulig kan assosieres med økte serum gastrinnivåer er observert hos både barn og voksne under langtidsbehandling med esomeprazol. Disse funnene vurderes ikke å være av klinisk betydning.

Ved langtidsbehandling med orale antisekretoriske legemidler er det rapportert en noe økt forekomst av glandelcyster i magesekken. Disse endringene er en fysiologisk konsekvens av uttalt syresekresjonshemming, er godartede og synes reversible.

Nedsatt surhet i magesekken av uansett årsak, inkludert protonpumpehemmere, øker forekomsten i ventrikkelen av bakterier som normalt finnes i mage/tarmkanalen. Behandling med protonpumpehemmere kan føre til en liten økt risiko for gastrointestinale infeksjoner med f.eks. *Salmonella* og *Campylobacter* og for sykehuspasienter, muligens også *Colstridium difficile*.

Pediatrisk populasjon

I en placebokontrollert studie (98 pasienter i alderen 1-11 måneder) ble effekt og sikkerhet hos pasienter med tegn og symptomer på GERD evaluert. Esomeprazol 1 mg/kg ble gitt oralt én gang daglig i 2 uker (åpen fase) og 80 pasienter ble inkludert i ytterligere 4 uker (dobbelblind, behandlingsavslutningsfase). Det var ingen signifikant forskjell mellom esomeprazol og placebo i det primære endepunktet tid til opphør på grunn av forverring av symptomer.

I en placebo-kontrollert studie (52 pasienter i alderen <1 måned) ble effekt og sikkerheten hos pasienter med symptomer på GERD evaluert. Esomeprazol 0,5 mg/kg ble gitt oralt én gang daglig i minst 10 dager. Det var ingen signifikant forskjell mellom esomeprazol og placebo i det primære endepunktet, endring fra baseline i antall forekomster av symptomer på GERD.

Resultater fra pediatriske studier viste videre at 0,5 mg/kg og 1,0 mg/kg esomeprazol hos henholdsvis <1 måned gamle og 1-11 måneder gamle barn reduserte den gjennomsnittlige prosentandelen av tid med intraøsofageal pH <4. Sikkerhetsprofilen ser ut til å tilsvare den som blir observert hos voksne.

I en studie med pediatriske GERD-pasienter (i alderen <1 til 17 år) som fikk langtidsbehandling med PPI, utviklet 61 % av barna mindre alvorlig ECL-cellehyperplasi uten kjent klinisk betydning og uten utvikling av atrofisk gastritt eller karsinoide tumorer.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum ved steady state hos friske personer er ca. 0,22 liter/kg kroppsvekt. Esomeprazol har en proteinbindingsgrad på 97 %.

Biotransformasjon

Esomeprazol metaboliseres fullstendig via cytokrom P450 (CYP). Mesteparten av metaboliseringen av esomeprazol avhenger av polymorf CYP2C19, som er ansvarlig for dannelsen av hydroksy- og desmetylmetylmetabolitter av esomeprazol. Den gjenværende delen er avhengig av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen av esomeprazolsulfon, hovedmetabolitten i plasma.

Eliminasjon

Parametrene nedenfor reflekterer hovedsakelig farmakokinetikken hos personer med funksjonell CYP2C19-enzym, såkalte raske metaboliserere («extensive metabolisers»).

Total plasmaclearance er ca. 17 liter/time etter en enkeltdose og ca. 9 liter/time etter gjentatt administrering. Eliminasjonshalveringstiden i plasma er ca. 1,3 timer etter gjentatt dosering én gang daglig. Esomeprazol elimineres fullstendig fra plasma mellom hver dose. Ved dosering én gang daglig er det ingen tendens til akkumulering.

Hovedmetabolittene til esomeprazol har ingen effekt på syresekresjonen. Ca. 80 % av en oral dose esomeprazol utskilles som metabolitter i urinen, resten i fæces. Mindre enn 1 % av modersubstansen

gjenfinnes i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Total eksponering (AUC) øker ved gjentatt administrering av esomeprazol. Økningen er doseavhengig og resulterer i en ikke-lineært forhold mellom AUC og dose etter gjentatt administrering. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes reduksjon i første passasjemetabolismen og systemisk clearance sannsynligvis forårsaket av at esomeprazol eller sulfonmetabolitten hemmer CYP2C19.

Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon er ca. 13,6 mikromol/liter etter gjentatte intravenøse injeksjoner med esomeprazol 40 mg. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon etter tilsvarende orale doser er ca. 4,6 mikromol/liter. Det er sett en mindre økning (ca. 30 %), i total eksponering ved intravenøs administrering sammenlignet med oral administrering. Det er en doselineær økning i total eksponering etter intravenøs administrering av esomeprazol som en 30-minutters infusjon (40 mg, 80 mg eller 120 mg) etterfulgt av en kontinuerlig infusjon (4 mg/time eller 8 mg/time) over 23,5 timer.

Spesielle pasientgrupper

Langsomme omsettere

Ca. $2,9 \pm 1,5$ % av befolkningen mangler funksjonelt CYP2C19-enzym og kalles langsomme metaboliserere («poor metabolisers»). Hos disse personene metaboliseres esomeprazol sannsynligvis hovedsakelig via CYP3A4. Etter gjentatt administrering av oralt esomeprazol 40 mg én gang daglig, er gjennomsnittlig total eksponering ca. 100 % høyere hos langsomme omsettere enn hos personer som har funksjonelt CYP2C19-enzym («extensive metabolisers»). Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon økte med ca. 60 %. Tilsvarende forskjeller er sett ved intravenøs administrering av esomeprazol. Disse funnene har ingen betydning for doseringen av esomeprazol.

Kjønn

Etter en oral enkeltdose på 40 mg esomeprazol er gjennomsnittlig total eksponering ca. 30 % høyere hos kvinner enn hos menn. Det er ikke sett kjønnsforskjeller etter gjentatt dosering én gang daglig. Tilsvarende forskjeller er observert ved intravenøs administrering av esomeprazol. Disse funnene har ingen betydning for doseringen av esomeprazol.

Nedsatt leverfunksjon

Det er mulig at metabolismen av esomeprazol hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon er redusert. Redusert metaboliseringshastighet hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon gir en dobling i total eksponering for esomeprazol. En maksimal dose på 20 mg bør derfor ikke overskrides hos GERD-pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Hos pasienter med blødende sår og alvorlig nedsatt leverfunksjon kan en initial bolusdose på 80 mg etterfulgt av en maksimal kontinuerlig intravenøs infusjonsdose på 4 mg/time i 71,5 timer være tilstrekkelig. Det er ikke noe som tyder på akkumulering av esomeprazol eller noen av hovedmetabolittene ved dosering én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier med pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Nyrene utskiller metabolittene av esomeprazol, men ikke esomeprazol. Det forventes derfor ikke at metabolismen av esomeprazol er annerledes hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Det er ingen signifikant endring i metabolismen av esomeprazol hos eldre pasienter (i alderen 71-80 år).

Pediatrisk populasjon

I en randomisert, åpen multinasjonal studie med gjentatt dosering, ble esomeprazol gitt som en injeksjon over 3 minutter én gang daglig i fire dager. Studien inkluderte totalt 59 pediatriske pasienter i alderen 0 til 18 år hvorav 50 pasienter (7 barn i aldersgruppen 1 til 5 år) fullførte studien og ble evaluert for farmakokinetikken til esomeprazol.

Tabellen nedenfor viser systemisk eksponering for esomeprazol etter intravenøs administrering som en 3-minutters injeksjon hos pediatriske pasienter og friske voksne personer. Verdiene i tabellen er geometriske middelerverdi (variasjonsområde). Dosen på 20 mg til voksne ble gitt som en 30-minutters infusjon. $C_{ss, maks}$ ble målt 5 minutter etter dosering i alle pediatriske grupper og 7 minutter etter dosen på 40 mg hos voksne, og etter avsluttet infusjon hos voksne som fikk dosen på 20 mg.

Aldersgruppe	Dosegruppe	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{time}/\text{liter}$)	$C_{ss, maks}$ ($\mu\text{mol}/\text{liter}$)
0-1 måned*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 måneder*	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 år	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 år	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 år	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Voksne	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

*En pasient i aldersgruppen 0 opptil 1 måned ble definert som en pasient med korrigert alder på ≥ 32 hele uker og < 44 hele uker, der korrigert alder var summen av svangerskapsalder og alder etter fødsel i hele uker. En pasient i aldersgruppen 1 til 11 måneder hadde en korrigert alder på ≥ 44 hele uker.

**To pasienter ble ekskludert, 1 mest sannsynlig en langsom CYP2C19 metaboliserer og 1 som fikk samtidig behandling med en CYP3A4-hemmer.

Modellbaserte prediksjoner indikerer at $C_{ss, maks}$ etter intravenøs administrering av esomeprazol som en infusjon over 10, 20 eller 30 minutter vil bli redusert med et gjennomsnitt på henholdsvis 37 % til 49 %, 54 % til 66 % og 61 % til 72 % for alle alders- og dosegrupper sammenliknet med når dosen blir administrert som en 3-minutters injeksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet.

Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

I orale karsinogenitetsstudier av racematet til rotte har vist forekomst av ECL-cellehyperplasi og ECL-cellekarsinoider. Disse forandringene er et resultat av vedvarende, høye gastrinnivåer som oppstår sekundært til redusert syreproduksjon og er observert etter langtidsbehandling hos rotte med syresekresjonshemmere. I det prekliniske utprøvningsprogrammet for intravenøs formulering av esomeprazol var det ikke holdepunkter for vasoirritasjon, men det ble observert en svak vevsinflammatorisk reaksjon ved injeksjonsstedet etter subkutan (paravenøs) injeksjon (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Dinatriumedetat

Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Holdbarhet etter rekonstituering

Fysisk og kjemisk holdbarhet av ferdig oppløsning er vist i 12 timer ved 30 °C. Av mikrobiologiske årsaker bør oppløsningen brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys. Hetteglass kan oppbevares utenfor ytterkartongen i vanlig innendørslys i inntil 24 timer. Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml hetteglass laget av fargeløst glass, type I. Propp av klorbutyl. Hette laget av aluminium og en avrivbar forsegling i plast.

Pakningsstørrelser: 10 hetteglass, 50 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Rekonstituert oppløsning skal inspiseres visuelt for partikler og misfarging før administrering. Kun klar oppløsning skal brukes. Kun til engangsbruk.

Dersom hele det rekonstituerte innholdet i hetteglasset ikke blir brukt, skal eventuell ubrukt oppløsning destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

Injeksjon 40 mg

Injeksjonsvæsken (8 mg/ml) tilberedes ved at 5 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning tilsettes hetteglasset med 40 mg esomeprazol.

Rekonstituert injeksjonsvæske, oppløsning er klar og fargeløs til veldig svakt gul.

Infusjon 40 mg

Infusjonsvæsken tilberedes ved at alt innholdet i ett hetteglass med esomeprazol 40 mg oppløses i opptil 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Infusjon 80 mg

Infusjonsløsningen tilberedes ved å løse innholdet i to hetteglass esomeprazol 40 mg i opptil 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.

Den rekonstituerte oppløsningen for infusjon er klar og fargeløs til veldig svakt gul.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

23-15360

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. februar 2024

Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

12.06.2025