

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazol Oresund Pharma 40 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller esomeprazol 40 mg som natriumsalt.

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 40 mg, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vitt eller benvitt poröst pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazol Oresund Pharma för injektion och infusion är indicerad för vuxna för:

- Syrasekretionshämmande behandling när peroral behandling inte är möjligt, vid:
 - gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) hos patienter med esofagit och/eller allvarliga refluxsymptom.
 - läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår.
 - förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår hos riskpatienter.
- Att förebygga reblödning efter terapeutisk endoskopi vid akut blödande ventrikel- eller duodenalsår

Esomeprazol Oresund Pharma för injektion och infusion är indicerad för barn och ungdomar i åldern 1 till 18 år för:

- Syrasekretionshämmande behandling, när peroral behandling inte är möjligt, vid:
 - gastroesofageal refluxsjukdom (GERD) hos patienter med erosiv refluxesofagit och/eller allvarliga refluxsymptom.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Behandling av syrerelaterade sjukdomar, när peroral behandling inte är möjligt

Patienter som inte kan ta läkemedel oralt kan behandlas parenteralt med 20–40 mg en gång dagligen.

Patienter med refluxesofagit ska behandlas med 40 mg en gång dagligen. Patienter som får symptomatisk behandling för refluxsjukdom ska behandlas med 20 mg en gång dagligen.

Vid läkning av NSAID-relaterade ventrikelsår är den vanliga dosen 20 mg en gång dagligen. Vid förebyggande behandling av NSAID-relaterade ventrikel- och duodenalsår, ska riskpatienter behandlas med 20 mg en gång dagligen.

Intravenös behandling är oftast kortvarig och övergången till oral behandling ska ske snarast möjligt.

Förebygga reblödning av ventrikel- och duodenalsår

Efter terapeutisk endoskopi vid akut blödande ventrikel- eller duodenalsår ska 80 mg ges som en bolusinfusion under 30 minuter, följt av en kontinuerlig intravenös infusion av 8 mg/h under 3 dagar (72 timmar).

Den parenterala behandlingsperioden ska efterföljas av oral syrahämmande behandling.

Administreringssätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Injektion

40 mg-dos

5 ml av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) ska ges som intravenös injektion över en period av minst 3 minuter.

20 mg-dos

2,5 ml eller hälften av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) ska ges som intravenös injektion över en period av minst 3 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

Infusion

40 mg-dos

Den färdigberedda lösningen ska ges som intravenös infusion över en period av 10–30 minuter.

20 mg-dos

Hälften av den färdigberedda lösningen ska ges som intravenös infusion över en period av 10–30 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

80 mg bolusdos

Den färdigberedda lösningen ska ges som en kontinuerlig intravenös infusion under 30 minuter.

8 mg/h-dos

Den färdigberedda lösningen ska ges som en kontinuerlig intravenös infusion över en period av 71,5 timmar (beräknad infusionshastighet 8 mg/h. Se avsnitt 6.3 för hållbarhet av färdigberedd lösning).

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom erfarenheten med esomeprazol är begränsad vid behandling av patienter med starkt nedsatt njurfunktion, bör sådana patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

GERD: Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. För patienter med gravt nedsatt leverfunktion bör en maximal dos av 20 mg Esomeprazol Oresund Pharma inte överskridas (se avsnitt 5.2).

Blödande sår: Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. För patienter med gravt nedsatt leverfunktion kan en dos på 4 mg/h under 71,5

timmar vara tillräcklig som uppföljning efter den initiala bolusdosen på 80 mg Esomeprazol Oresund Pharma för infusion (se avsnitt 5.2)

Äldre

Dosjustering är inte nödvändig för äldre patienter.

Pediatrisk population

Dosering

Barn och ungdomar i åldern 1 till 18 år

Behandling av syrelaterade sjukdomar, när peroral behandling inte är möjligt

Patienter som inte kan ta orala läkemedel kan behandlas parenteralt en gång dagligen, som del av en fullständig behandlingsperiod för GERD (se doser i tabellen nedan).

Intravenös behandling är oftast kortvarig och övergången till oral behandling ska ske snarast möjligt.

Rekommenderade intravenösa doser av esomeprazol

Åldersgrupp	Behandling av erosiv refluxesofagit	Symptomatisk behandling av GERD
1–11 år	Vikt < 20 kg: 10 mg en gång dagligen Vikt ≥ 20 kg: 10 mg eller 20 mg en gång dagligen	10 mg en gång dagligen
12–18 år	40 mg en gång dagligen	20 mg en gång dagligen

Administreringsätt

Anvisningar om beredning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

Injektion

40 mg-dos

5 ml av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) skall ges som intravenös injektion under en tid av minst 3 minuter.

20 mg-dos

2,5 ml eller hälften av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) skall ges som intravenös injektion under en tid av minst 3 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

10 mg-dos

1,25 ml av den färdigberedda lösningen (8 mg/ml) skall ges som intravenös injektion under en tid av minst 3 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

Infusion

40 mg dos

Den färdigberedda lösningen skall ges som intravenös infusion under en tid av 10–30 minuter.

20 mg dos

Hälften av den färdigberedda lösningen skall ges som intravenös infusion under en tid av 10–30 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

10 mg dos

En fjärdedel av den färdigberedda lösningen skall ges som intravenös infusion under en tid av 10–30 minuter. Ej använd lösning ska kasseras.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen, substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Esomeprazol ska inte användas samtidigt med nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Om patienten uppvisar något alarmsymtom (t ex markant oavsiktlig viktninskning, upprepade kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) samt om ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats skall malignitet uteslutas, eftersom behandling med Esomeprazol Oresund Pharma kan lindra symtomen och därmed fördröja diagnosen.

Gastrointestinala infektioner

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* (se avsnitt 5.1).

Absorption av vitamin B₁₂

Esomeprazol kan, liksom alla syrehämmande läkemedel, minska absorption av vitamin B₁₂ (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas hos patienter med minskade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad absorption av vitamin B₁₂ vid långtidsbehandling.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom esomeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare.

När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

Risk för frakturer

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10–40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och sjukvårdspersonal ska överväga att sätta ut Esomeprazol Oresund Pharma. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

Kombination med andra läkemedel

Samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.5). Om kombinationen av atazanavir med en protonpumpshämmare bedöms oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg ska inte överskridas.

Esomeprazol är en CYP2C19-hämmare. När behandling med esomeprazol påbörjas eller avslutas ska risken för interaktioner med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion

mellan klopido­grel och esomeprazol har observerats (se avsnitt 4.5). Den kliniska relevansen av denna interaktion är oviss. För säkerhets skull ska samtidig användning av esomeprazol och klopido­grel undvikas.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR) som erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS), som kan vara livshotande och dödliga, har i mycket sällsynta fall rapporterats i samband med esomeprazolbehandling.

Patienter ska informeras om tecken och symtom på de allvarliga hudreaktionerna EM/SJS/TEN/DRESS och ska omedelbart söka vård hos läkare om de observerar indikativa tecken eller symtom. Esomeprazol ska sättas ut omedelbart vid tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och ytterligare medicinsk vård/noggrann övervakning ska tillhandahållas efter behov. Återinsättning ska inte genomföras hos patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

Interferens i laboratorietester

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med esomeprazol avbrytas minst 5 dagar före CgA-mätningar (se avsnitt 5.1). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik

Proteashämmare

Omeprazol har rapporterats interagera med några proteashämmare. Den kliniska betydelsen och mekanismerna bakom dessa rapporterade interaktioner är inte alltid kända. Ökat pH i magen under omeprazolbehandling kan förändra absorptionen av proteashämmarna. Andra möjliga interaktionsmekanismer är via hämning av CYP2C19.

För atazanavir och nelfinavir har minskade serumnivåer rapporterats när de givits tillsammans med omeprazol och samtidig administrering rekommenderas inte. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en påtagligt minskad exponering av atazanavir (cirka 75 % minskning i AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för den inverkan som omeprazol hade på exponeringen av atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg 1 gång dagligen) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i cirka 30 % minskad exponering av atazanavir jämfört med exponeringen som observerats med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gång dagligen utan omeprazol 20 mg 1 gång dagligen. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) reducerade mean nelfinavir AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ med 36-39 % och mean AUC, $C_{\max}$ och $C_{\min}$ för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 minskade med 75-92 %. På grund av liknande farmakodynamiska effekter och farmakokinetiska egenskaper av omeprazol och esomeprazol rekommenderas inte samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir (se avsnitt 4.4) och samtidig administrering av esomeprazol och nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

För saquinavir (med samtidig ritonavir) har ökade serumnivåer (80-100 %) rapporterats vid samtidig omeprazolbehandling (40 mg 1 gång dagligen). Behandling med omeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av darunavir (med samtidig ritonavir) och amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av amprenavir (med och utan samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av lopinavir (med samtidig ritonavir).

Metotrexat

När metotrexat ges tillsammans med någon protonpumpshämmare har metotrexatnivåerna ökat hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat kan ett tillfälligt uppehåll i esomeprazolbehandlingen behöva övervägas.

Takrolimus

Samtidig administrering av esomeprazol har rapporterats öka serumnivåerna av takrolimus. Förstärkt övervakning av takrolimuskoncentrationerna liksom njurfunktionen (kreatininclearance) bör ske, och doseringen av takrolimus justeras vid behov.

Läkemedel med pH-beroende absorption

Minskad intragastrisk surhetsgrad under behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare kan minska eller öka absorptionen av läkemedel med absorption beroende på gastrisk pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av läkemedel, som till exempel ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorption av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av friska försökspersoner med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av tio försökspersoner). Digoxintoxicitet har rapporterats sällan. Försiktighet ska dock iakttas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

Läkemedel som metaboliseras via CYP2C19

Esomeprazol hämmar CYP2C19, som är det viktigaste enzymet i metabolismen av esomeprazol. När esomeprazol kombineras med andra läkemedel, som också metaboliseras via CYP2C19, t.ex. diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin, kan plasmakoncentrationen av dessa läkemedel öka och en dossänkning kan behövas. Inga *in vivo* interaktionsstudier har utförts med intravenös högdosregim (80 mg + 8 mg/h). Effekten av esomeprazol på läkemedel som metaboliseras av CYP2C19 kan vara mera uttalad under denna regim och patienter ska kontrolleras noggrant med avseende på biverkningar under den 3 dagar långa perioden av intravenös behandling.

Diazepam

Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol och diazepam ledde till en 45 % minskning av clearance av diazepam-substratet.

Fenytoin

Samtidig oral administrering av 40 mg esomeprazol och fenytoin resulterade i en 13 % ökning av lägsta plasmanivå av fenytoin hos patienter med epilepsi. Plasmakoncentrationerna av fenytoin bör därför kontrolleras när behandling med esomeprazol påbörjas eller sätts ut.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) ökade C_{max} och AUC_τ för vorikonazol (ett CYP2C19-substrat) med 15 % respektive 41 %.

Cilostazol

Omeprazol så väl som esomeprazol fungerar som hämmare av CYP2C19. Given i doserna 40 mg till friska försökspersoner i en cross-over studie ökade omeprazol C_{max} och AUC för cilostazol med respektive 18 % och 26 %, och en av dess aktiva metaboliter med respektive 29 % och 69 %.

Cisaprid

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol oralt och cisaprid till friska försökspersoner resulterade i en 32 % ökning av totalexponering (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden (t_{1/2}) men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QTc intervallet, som observerats när cisaprid gavs i monoterapi, förlängdes inte ytterligare, när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol.

Warfarin

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol oralt till patienter, som behandlades med warfarin, visade i en klinisk studie att koagulationstiden låg innanför terapeutiskt riktområde. Under klinisk

användning av esomeprazol oralt har dock enstaka fall av klinisk signifikant förhöjning av INR rapporterats vid samtidig användning av esomeprazol och warfarin. Kontroll av koagulationstiden rekommenderas när behandling med esomeprazol påbörjas eller sätts ut vid samtidig behandling med warfarin eller andra kumarinderivat.

Klopidogrel

Resultat från studier på friska försökspersoner har visat en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion mellan klopidogrel (300 mg laddningsdos/75 mg daglig underhållsdos) och esomeprazol (40 mg p.o. dagligen), vilket resulterade i minskad exponering för klopidogrels aktiva metabolit med i genomsnitt 40 %, och minskad maximal hämning av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 14 %.

När klopidogrel gavs tillsammans med en fast kombinationsdos av esomeprazol 20 mg + acetylsalicylsyra 81 mg i en studie på friska försökspersoner minskades exponering för klopidogrels aktiva metabolit med nästan 40 % jämfört med enbart klopidogrel. Den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner var dock densamma i produktgruppen med klopidogrel respektive i produktgruppen med klopidogrel + kombinationen (esomeprazol+ acetylsalicylsyra).

Det har rapporterats motstridiga data både från observationsstudier och kliniska studier avseende de kliniska konsekvenserna av en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion med esomeprazol när det gäller större kardiovaskulära händelser. För säkerhets skull ska samtidig användning av klopidogrel undvikas.

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin och kinidin

För esomeprazol har inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner med amoxicillin eller kinidin identifierats.

Naproxen eller rofecoxib

Studier som utvärderade samtidig administrering av esomeprazol och antingen naproxen eller rofecoxib identifierade inte några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner under korttidsbehandling.

Andra läkemedels effekter på esomeprazols farmakokinetik

Läkemedel som hämmar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseras via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av esomeprazol oralt och en CYP3A4 hämmare, klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen) resulterade i att exponeringen (AUC) av esomeprazol dubblerades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av esomeprazolexponeringen. CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade AUC_t för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering bör dock övervägas för patienter med väsentligt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling.

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkt esomeprazol nivå i serum genom att öka metabolismen av esomeprazol.

Pediatrik population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data beträffande användning av Esomeprazol Oresund Pharma under graviditet är otillräckliga. Epidemiologiska data från ett större antal graviditeter som exponerats för racematet omeprazol tyder inte på missbildningar eller fostertoxicitet. Djurstudier med esomeprazol tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter avseende embryonal/fetal utveckling. Djurstudier med racematet tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter, avseende dräktighet, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iakttas när Esomeprazol Oresund Pharma förskrivs till gravida kvinnor.

En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av esomeprazol.

Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Amning

Det är inte känt om esomeprazol utsöndras i human bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av esomeprazol hos nyfödda/spädbarn. Esomeprazol ska inte användas under amningsperioden.

Fertilitet

Djurstudier med den racemiska blandningen av omeprazol som gavs som oral administrering visade inga effekter med avseende på fertilitet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Esomeprazol har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel (mindre vanlig) och synstörningar (mindre vanliga) har förekommit (se avsnitt 4.8). Om patienterna påverkas ska de inte köra bil eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Huvudvärk, buksmärtor, diarré och illamående är bland de biverkningar som oftast har rapporterats i kliniska prövningar (och även vid användning efter godkännande för försäljning). Dessutom är säkerhetsprofilen likartad för olika formuleringar, behandlingsindikationer, åldersgrupper och patientpopulationer. Inga dosrelaterade biverkningar har identifierats.

Tabell över biverkningar

Följande misstänkta eller identifierade biverkningar av läkemedlet har rapporterats i det kliniska prövningsprogrammet (oralt och parenteralt) för esomeprazol och efter marknadsföringen av den orala läkemedelsformen. Biverkningarna klassificeras efter frekvens: mycket vanliga $\geq 1/10$; vanliga $\geq 1/100$, $< 1/10$; mindre vanliga $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; sällsynta $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; mycket sällsynta $< 1/10\,000$; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perifert ödem
	Sällsynta	Hyponatremi

	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4); svår hypomagnesemi kan korrelera med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiatriska tillstånd	Mindre vanliga	Sömnlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Dåsighet, parestesier, sömnhet
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Mindre vanliga	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasm
Magtarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkning, funduskörtelpolyper (godartade)
	Mindre vanliga	Muntorrhet
	Sällsynta	Stomatit, gastrointestinal candidiasis
	Ingen känd frekvens	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjning av leverenzymmer
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Reaktioner vid administreringsstället*
	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag
	Sällsynta	Håravfall, fotosensitivitet
	Mycket sällsynta	Stevens-Johnsons syndrom, erythema multiforme, toxisk epidermal nekrolys (TEN), läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)
	Ingen känd frekvens	Subakut kutan lupus erythematosus (se avsnitt 4.4)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se avsnitt 4.4)
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit, i somliga patienter kan njursvikt förekomma samtidigt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Sällsynta	Allmän sjukdomskänsla, ökad svettning
---	-----------	---------------------------------------

*Reaktioner vid administreringsstället har huvudsakligen observerats i en studie med hög-dos exponering under 3 dagar (72 timmar) (se avsnitt 5.3).

Hos svårt sjuka patienter har i enstaka fall irreversibla synstörningar rapporterats vid behandling med höga doser av omeprazol (racematet) givet som intravenös injektion. Inget orsakssamband har dock kunnat fastställas.

Pediatrisk population

En randomiserad, öppen, multinationell studie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken för upprepade intravenösa doser av esomeprazol en gång dagligen under 4 dagar till pediatriska patienter i åldern 0 till 18 år (se avsnitt 5.2). Sammanlagt 57 patienter (8 barn i åldersgrupp 1-5 år) var inkluderade i säkerhetsutvärderingen. Säkerhetsresultaten var konsistenta med den kända säkerhetsprofilen för esomeprazol, och inga nya säkerhetssignaler identifierades.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Erfarenhet av avsiktlig överdosering är mycket begränsad. Symtom som beskrivs i samband med 280 mg peroralt är gastrointestinala symtom och matthet. Orala singeldoser på 80 mg och intravenösa doser på 308 mg esomeprazol under 24 timmar har tolererats väl. Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad proteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder skall vidtas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Syrahämmande medel, protonpumpshämmare, ATC-kod: A02BC05

Esomeprazol, S-isomeren av omeprazol, hämmar syrasekretionen i ventrikeln genom en målstyrd verkningsmekanism och hämmar specifikt syrapumpen i parietalcellen. Både R- och S-isomeren av omeprazol har likartad farmakodynamisk aktivitet.

Verkningsmekanism

Esomeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet H^+K^+-ATP as, – syrapumpen och ger en hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion.

Farmakodynamisk effekt

Efter peroral dosering med 20 mg och 40 mg esomeprazol i 5 dagar hos patienter med symptomatisk GERD bibehålls intragastriskt pH över 4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar av en 24 timmars period. Denna effekt är densamma oavsett om esomeprazol administreras peroralt eller intravenöst.

Ett samband mellan syrasekretionshämning och exponering kan ses, efter peroral administrering, om AUC används som surrogatparameter för plasmakoncentrationen.

Under intravenös administrering av 80 mg esomeprazol som en bolusinfusion under 30 minuter följt av en kontinuerlig intravenös infusion av 8 mg/h under 23,5 timmar bibehölls intragastriskt pH över 4 och pH över 6 i genomsnitt 21 timmar respektive 11–13 timmar hos friska frivilliga under de 24 timmarna.

Läkning av refluxesofagit uppnås för ca 78 % av patienterna inom 4 veckor med esomeprazol 40 mg och för ca 93 % efter 8 veckor med peroral behandling.

I en randomiserad, dubbel-blind, placebo-kontrollerad klinisk studie randomiserades patienter med endoskopiskt verifierade blödande peptiska sår, klassificerade som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (9 %, 43 %, 38 % respektive 10 %) för att få esomeprazol lösning för infusion (n=375) eller placebo (n=389). Efter endoskopisk hemostas fick patienterna antingen 80 mg esomeprazol som en intravenös infusion under 30 minuter följt av en kontinuerlig infusion av 8 mg per timme eller placebo under 72 timmar. Efter den inledande 72-timmarsperioden fick alla patienter open-label 40 mg oralt esomeprazol under 27 dagar för syrahämning. Förekomsten av reblödning inom 3 dagar var 5,9 % i gruppen som behandlats med esomeprazol jämfört med 10,3 % i placebogruppen. Efter 30 dagars behandling var förekomsten av reblödning i gruppen som behandlats med esomeprazol jämfört med placebogruppen 7,7 % vs 13,6 %.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. Tillgängliga publicerade data tyder på att behandlingen med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter behandling med protonpumpshämmare, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler, möjligen relaterat till de ökade serumgastrinnivåerna, har observerats hos både barn och vuxna under långtidsbehandling med esomeprazol. Fynden anses vara utan klinisk betydelse.

Vid peroral långtidsbehandling med syrasekretionshämmande läkemedel har en något ökad frekvens av glandulära cystor i ventrikeln rapporterats. Dessa förändringar är fysiologiska och en konsekvens av uttalad hämning av syrasekretionen. De är godartade och synes vara reversibla.

Minskad surhetsgrad i magen oavsett orsak, inklusive användning av protonpumpshämmare, ökar frekvensen av magbakterier som normalt finns i mage-tarm. Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* samt, hos patienter inlagda på sjukhus möjligen också *Clostridium difficile*.

Pediatrik population

I en placebokontrollerad studie (98 patienter i åldern 1–11 månader) utvärderades effekt och säkerhet för patienter med tecken och symtom på GERD. Esomeprazol 1 mg/kg en gång dagligen administrerades peroralt i 2 veckor (öppen fas) och 80 patienter inkluderades för ytterligare 4 veckor (dubbelblind fas med behandling/utsättning). Det förelåg ej någon signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo vad gäller det primära effektmåttet tid till utsättning på grund av symtomförsämring.

I en placebokontrollerad studie (52 patienter i åldern <1 månad) utvärderades effekt och säkerhet hos patienter med GERD-symtom. Esomeprazol 0,5 mg/kg en gång dagligen administrerades peroralt i minst 10 dagar. Det förelåg ej någon signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo vad gäller det primära effektmåttet ändring från baseline av antalet förekomster av GERD-symtom.

Resultaten från de pediatrika studierna visar vidare att 0,5 mg/kg respektive 1,0 mg/kg esomeprazol till spädbarn i åldern <1 månad respektive 1 till 11 månader reducerade den genomsnittliga

procentandelen av tiden med ett pH < 4 i esofagus. Säkerhetsprofilen tycktes vara jämförbar med den som observeras hos vuxna.

I en studie fick pediatrika patienter med GERD (i åldern <1–17 år) långtidsbehandling med protonpumpshämmare. 61 % av barnen utvecklade lägre grader av ECL-cellshyperplasi utan känd klinisk relevans och utan utveckling av atrofisk gastrit eller karcinoida tumörer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Distributionsvolymen vid steady state hos friska försökspersoner är cirka 0,22 l/kg kroppsvikt. Esomeprazol är plasmaproteinbundet till 97 %.

Metabolism

Esomeprazol metaboliseras fullständigt via cytokrom P450 systemet (CYP). Huvuddelen av metabolismen av esomeprazol är beroende av det polymorfa isoenzymet CYP2C19, som katalyserar bildningen av hydroxi- och desmetyl-metaboliterna av esomeprazol. Den återstående delen är beroende av ett annat isoenzym, CYP3A4, vilket bildar esomeprazolsulfon, huvudmetaboliten i plasma.

Eliminering

De farmakokinetiska parametrarna nedan gäller huvudsakligen individer med ett fungerande CYP2C19 enzym, sk snabba metaboliserare

Total plasmaclearance är cirka 17 l/timme efter en singeldos och cirka 9 l/timme efter upprepad dosering. Eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 1,3 timmar efter upprepad dosering en gång dagligen. Vid dosering en gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering.

Esomeprazols huvudmetaboliter har ingen effekt på syrasekretionen. Närmare 80 % av en peroral dos av esomeprazol utsöndras som metaboliter i urinen, resterande i faeces. Mindre än 1 % av modersubstansen återfinns i urin.

Linjäritet/icke-linjäritet

Totalexponeringen (AUC) ökar efter upprepad dosering av esomeprazol. Denna ökning är dosberoende och resulterar i ett icke-linjärt dos/AUC förhållande efter upprepad dosering. Detta tids- och dosberoende orsakas av en reduktion av såväl första-passage metabolism som systemisk clearance av esomeprazol, sannolikt orsakad av en hämning av CYP2C19 av esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit.

Medelvärde för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) efter upprepade injektioner på 40 mg är 13,6 $\mu\text{mol/l}$. Medelvärde för den maximala plasmakoncentrationen (C_{max}) för motsvarande peroral doser är 4,6 $\mu\text{mol/l}$. En mindre ökning (cirka 30 %) ses i totalexponering för intravenös jämfört med peroral tillförsel. Ökningen i total exponering efter intravenös administrering av esomeprazol som en 30-minuters infusion (40 mg, 80 mg eller 120 mg) följt av en kontinuerlig infusion (4 mg/h eller 8 mg/h) under 23,5 timmar är doslinjär.

Speciella patientgrupper

Långsamma metaboliserare

Ungefär $2,9 \pm 1,5$ % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa katalyseras metabolismen av esomeprazol förmodligen huvudsakligen via CYP3A4. Efter upprepad dosering med 40 mg esomeprazol en gång dagligen var medelvärde av totalexponeringen ca 100 % högre hos långsamma metaboliserare än hos individer, som har ett fungerande CYP2C19 enzym (snabba metaboliserare). Maximal plasmakoncentration ökade med ca 60 %. Liknande skillnader har man sett efter intravenös administrering av esomeprazol. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Kön

Efter en peroral singeldos på 40 mg esomeprazol är medelvärde av totalexponeringen ca 30 % högre hos kvinnor än hos män. Ingen könsskillnad ses efter upprepad administrering en gång dagligen. Liknande skillnader har man sett efter intravenös administrering av esomeprazol. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

Nedsatt leverfunktion

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan försämrats. Metabolismen minskar hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av totalexponeringen för esomeprazol. Därför bör en maximal dos av 20 mg inte överskridas till GERD-patienter med gravt nedsatt leverfunktion. För patienter med blödande sår och gravt nedsatt leverfunktion kan en maximal kontinuerlig intravenös infusionsdos på 4 mg/h under 71,5 timmar vara tillräcklig som uppföljning av den initiala bolusdosen på 80 mg. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumuleras vid dosering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats i kliniska prövningar. Eftersom njurarna svarar för utsöndringen av esomeprazols metaboliter men inte för eliminationen av modersubstansen, kan en förändring av esomeprazols metabolism inte förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Äldre

Metabolismen av esomeprazol ändras inte signifikant hos äldre personer (71-80 år gamla).

Pediatrisk population

I en randomiserad, öppen, multinationell studie med upprepad dosering administrerades esomeprazol som en 3-minuters injektion en gång dagligen under fyra dagar. Studien inkluderade sammanlagt 59 pediatrika patienter i åldern 0 till 18 år varav 50 patienter (7 barn i åldersgrupp 1-5 år) fullföljde studien och utvärderades för farmakokinetiken hos esomeprazol.

Tabellen nedan beskriver den systematiska exponeringen för esomeprazol följande intravenösa administrering som 3-minuters injektion i pediatrika patienter och friska vuxna. Värdena i tabellen är geometriska medelvärden (variationsvidd). Dosen om 20 mg för vuxna administrerades som 30-minuters infusion. $C_{ss, max}$ -värden mättes 5 minuter efter doseringen i alla pediatrika grupper och 7 minuter efter doseringen i vuxna doserade med 40 mg och efter avslutad infusion i vuxna doserade med 20 mg.

Åldersgrupp	Dosgrupp	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 månader*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 månader*	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)
Vuxna	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

*En patient i åldersgruppen 0 till 1 månad definierades som en patient med en korrigerad ålder av ≥ 32 fullbordade veckor och < 44 fullbordade veckor, där den korrigerade åldern var summan av gestationsåldern och åldern efter födseln i fullbordade veckor. En patient i åldersgruppen 1-11 månader hade en korrigerad ålder av ≥ 44 fullbordade veckor.

**Två patienter exkluderades: en mycket sannolik långsam CYP2C19-metaboliserare och en på samtidig behandling med CYP3A4-inhibitor.

Modellbaserade förutsägelser indikerar att $C_{ss, max}$ efter intravenös administrering av esomeprazol som en 10-minuters, 20-minuters respektive 30-minuters infusion reduceras med i genomsnitt 37-49 %, 54-

66 % respektive 61-72 % i samtliga ålders- och dosgrupper jämfört med när dosen administreras som en 3-minuters injektion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa. Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer motsvarande kliniska exponeringsnivåer, och med möjlig relevans för klinisk användning, var följande:

Karcinogenstudier på råtta med racematet har orsakat ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln. Dessa effekter i magsäcken hos råtta orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad syraproduktion, och ses hos råtta vid lång tids administrering av syrasekretionshämmare. I det icke-kliniska programmet för esomeprazol intravenös beredning fanns inga tecken på vaso-irritation, men däremot observerades en lätt vävnadsinflammatorisk reaktion vid injektionsstället efter subkutan (paravenös) injektion (se avsnitt 4.8).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Dinatriumedetat
Natriumhydroxid (för pH-justering)

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

2 år.

Hållbarhet för färdigberedd lösning

Kemisk och fysikalisk stabilitet av färdigberedd lösning har dokumenterats för 12 timmar vid 30 °C. Ur mikrobiologisk synpunkt bör färdigberedda lösningen användas omedelbart.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt. Injektionsflaskan kan förvaras utanför ytterkartongen, exponerad för normalt inomhusljus, i 24 timmar. Förvaras vid högst 30 °C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska à 5 ml av färglöst glas, typ I. Propp av klorbutyl. Aluminiumkapsyl och flip-off plastlock.

Förpackningar: 10 injektionsflaska, 50 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion <och övrig hantering>

Den färdigberedda lösningen ska inspekteras visuellt beträffande partiklar och missfärgning före användning. Endast klar lösning ska administreras. Endast för engångsbruk.

Om det färdigberedda innehållet i injektionsflaskan inte behövs i sin helhet skall ej använt läkemedel kasseras enligt gällande anvisningar.

Injektion 40 mg

Lösningen för injektion (8 mg/ml) iordningställs genom att tillsätta 5 ml 9 mg/ml natriumkloridlösning för intravenöst bruk till injektionsflaskan med 40 mg esomeprazol.

Den färdigberedda lösningen för injektion är klar och färglös till väldigt svagt gul.

Infusion 40 mg

Lösningen för infusion iordningställs genom att lösa upp innehållet i en injektionsflaska med 40 mg esomeprazol i upp till 100 ml 9 mg/ml natriumkloridlösning för intravenöst bruk.

Infusion 80 mg

Lösningen för infusion iordningställs genom att lösa innehållet i två injektionsflaskor med 40 mg esomeprazol i upp till 100 ml 9 mg/ml natriumklorid för intravenöst bruk.

Den färdigberedda lösningen för infusion är klar och färglös till svagt gul.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Oresund Pharma ApS
Orient Plads 1
2150 Nordhavn
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

64544

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-05-22

Datum för den senaste förnyelsen:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-06-16