

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Esomeprazole Accord 40 mg pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 40 mg esomeprazol (i form av natriumsalt).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

Vit till benvit, porös kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Esomeprazole Accord är avsett för vuxna för:

- antisekretorisk behandling av magen när oral administrering inte är möjlig, såsom vid:
 - gastroesofagal refluxsjukdom (GERD) hos patienter med esofagit och/eller allvarliga symptom på reflux.
 - läkning av magsår i samband med NSAID-behandling.
 - förebyggande av magsår och sår i tolvfingertarmen i samband med NSAID-behandling hos riskpatienter.
- förebyggande av nya blödningar efter terapeutisk endoskopi mot blödande mag- eller tolvfingertarmssår.

Esomeprazole Accord är avsett för barn och ungdomar i åldern 1-18 år för:

- antisekretorisk behandling av magen när oral administrering inte är möjlig, såsom vid:
 - gastroesofagal refluxsjukdom (GERD) hos patienter med erosiv refluxesofagit och/eller allvarliga symptom på reflux.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Antisekretorisk behandling av magen när oral administrering inte är möjlig

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

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

Vid läkning av magsår i samband med NSAID-behandling är den vanliga dosen 20 mg en gång dagligen.

Vid förebyggande av magsår och sår i tolvfingertarmen i samband med NSAID-behandling bör riskpatienter behandlas med 20 mg en gång dagligen.

Den intravenösa behandlingsdurationen är vanligtvis kort och övergång till oral behandling bör ske så snart som möjligt.

Förebyggande av nya blödningar från mag- och tolvfingertarmssår

Efter terapeutisk endoskopi mot akut blödande mag- eller tolvfingertarmssår bör 80 mg administreras som en bolusinfusion under 30 minuter, följt av en kontinuerlig intravenös infusion på 8 mg/tim under 3 dagar (72 timmar).

Den parenterala behandlingsperioden bör åtföljas av oral, syrasupprimerande behandling.

Speciella populationer

Nedsatt njurfunktion

Dosjusteringar krävs ej för patienter med nedsatt njurfunktion. På grund av begränsad erfarenhet av patienter med allvarlig njurinsufficiens ska sådana patienter behandlas med försiktighet (se avsnitt 5.2.)

Nedsatt leverfunktion

GERD: Dosjustering krävs ej för patienter med lätt till måttlig leverskada. För patienter med allvarlig leverskada bör en maximal dos på 20 mg esomeprazol inte överskridas (se avsnitt 5.2.)

Blödande magsår: Dosjustering krävs ej för patienter med lätt till måttlig leverskada. För patienter med svår leverskada: efter en initial bolusdos på 80 mg Esomeprazol för infusion kan en kontinuerlig, intravenös infusionsdos på 4 mg/tim i 71,5 timmar vara tillräckligt (se avsnitt 5.2.)

Äldre

Dosjustering krävs ej för äldre personer.

Administreringssätt

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

Injektion

40 mg dos

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

20 mg dos

2,5 ml eller hälften av den beredda lösningen (8 mg/ml) ska ges som en intravenös injektion under en period av 3 minuter. All oanvänd lösning ska kasseras.

Infusion

40 mg dos

Den beredda lösningen ska ges som en intravenös infusion under en period på 10 till 30 minuter.

20 mg dos

Hälften av den beredda lösningen ska ges som en intravenös infusion under en period av 10 till 30 minuter. All oanvänd lösning ska kasseras.

80 mg bolusdos

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

8 mg/tim dos

Den beredda lösningen ska ges som en kontinuerlig, intravenös infusion under en period av 71,5 timmar (beräknad infusionstakt är 8 mg/tim). (Se avsnitt 6.3 för den beredda lösningens hållbarhet).

Pediatrisk population

Dosering

Barn och ungdomar i åldern 1-18 år

Antisekretorisk behandling av magen när oral administrering inte är möjlig

Patienter som inte kan ta orala läkemedel kan behandlas parenteralt en gång dagligen som en del av en fullständig behandlingsperiod för GERD (se doserna i nedanstående tabell).

Vanligtvis ska den intravenösa behandlingsdurationen vara kort och övergång till oral behandling ska ske så snart som möjligt.

Rekommenderad intravenös dos 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

Administreringssätt

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

Injektion

40 mg dos

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

20 mg dos

2,5 ml eller hälften av den beredda lösningen (8 mg/ml) ska ges som en intravenös injektion under en period av 3 minuter. All oanvänd lösning ska kasseras.

10 mg dos

1,25 ml av den beredda lösningen (8 mg/ml) ska ges som en intravenös injektion under en period av minst 3 minuter. All oanvänd lösning ska kasseras.

Infusion

40 mg dos

Den beredda lösningen ska ges som en intravenös infusion under en period av 10 till 30 minuter.

20 mg dos

Hälften av den beredda lösningen ska ges som en intravenös infusion under en period av 10 till 30 minuter. All oanvänd lösning ska kasseras.

10 mg dos

En fjärdedel av den beredda lösningen ska ges som en intravenös infusion under en period av 10 till 30 minuter. All oanvänd lösning ska kasseras.

4.3 Kontraindikationer

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

Esomeprazol får inte användas samtidigt som nelfinavir (se avsnitt 4.5).

4.4 Varningar och försiktighet

Vid förekomsten av eventuella alarmerande symptom (t.ex. betydande, ofrivillig viktförlust, återkommande kräkningar, dysfagi, hematemes eller melena) samt vid misstanke om eller förekomst av magsår bör malignitet uteslutas eftersom behandling med esomeprazol kan mildra symptomen och försena diagnossättningen.

Gastrointestinala infektioner

Behandling med protonpumpshämmare kan medföra en lätt ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *salmonella* och *campylobakter* (se avsnitt 4.5).

Absorption av vitamin B12

Liksom alla syrahämmande läkemedel kan Esomeprazol minska absorptionen av vitamin B12 (cyanokobalamin) p.g.a. hypo- eller aklorhydri. Detta ska beaktas hos patienter med reducerade kroppslager eller riskfaktorer för reducerad vitamin B12-absorption under långtidsbehandling.

Hypomagnesemi

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som har behandlats med protonpumpshämmare (PPI) såsom esomeprazol i minst tre månader och i de flesta fall i ett år. Allvarliga manifestationer på hypomagnesemi, såsom extrem trötthet, tetanus, delirium, konvulsioner, yrsel och ventrikulärytmi kan förekomma men kan komma smygande och förbises. Hos de flesta drabbade patienterna förbättrades hypomagnesemin efter tillförsel av magnesium och utsättning av protonpumpshämmarna.

För patienter som förväntas stå på behandling under en längre tid eller som tar PPI-preparat med digoxin eller läkemedel som kan förorsaka hypomagnesemi (t.ex. diuretika) ska sjukvårdspersonal tänka på att mäta magnesiumnivåerna innan behandling med PPI-preparaten påbörjas samt med jämna mellanrum under behandlingen.

Risk för frakturer

Protonpumpshämmare kan medföra en måttligt ökad risk för höft- och handledsfrakturer samt frakturer i ryggraden, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (> 1 år) och framför allt hos äldre eller vid förekomst av andra kända riskfaktorer. Observationsstudier antyder att protonpumpshämmare kan öka den övergripande risken för frakturer med 10-40 %. En del av denna ökning kan bero på andra riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos bör få vård enligt gällande kliniska riktlinjer och de bör ha ett adekvat intag av D-vitamin och kalcium.

Kombination med andra läkemedel

Samadministrering av esomeprazol och atazanavir rekommenderas ej (se avsnitt 4.5). Om en kombination av atazanavir och protonpumpshämmare bedöms vara oundviklig rekommenderas noggrann övervakning i kombination med en ökad dos av atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; Esomeprazol 20 mg bör ej överskridas.

Esomeprazol är en CYP2C19-hämmare. När en behandling med esomeprazol påbörjas eller avslutas ska benägenheten för interaktion med läkemedel som metaboliseras genom CYP2C19 tas i beaktning. Interaktion mellan klopidoogrel och esomeprazol har observerats (se avsnitt 4.5). Den kliniska betydelsen av denna interaktion är osäker. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av esomeprazol och klopidoogrel undvikas.

Allvarliga hudbiverkningar (SCAR)

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

Patienter ska informeras om tecken och symtom på de allvarliga hudreaktionerna EM/SJS/TEN/DRESS och ska rådfråga läkare omedelbart när indikativa tecken och symtom observeras.

Esomeprazol ska omedelbart sättas ut vid tecken och symtom på allvarliga hudreaktioner och ytterligare medicinsk vård/noggrann övervakning ska tillhandahållas efter behov.

Behandlingen ska inte återupptas till patienter med EM/SJS/TEN/DRESS.

Interferens med laboratorieprover

Ökad kromogranin A (CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med Esomeprazole Accord avbrytas minst fem 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.

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 läkaren ska överväga att sätta ut esomeprazol. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik

Proteashämmare

Omeprazol har rapporterats interagera med en del proteashämmare. Den kliniska betydelsen och mekanismerna bakom dessa rapporterade interaktioner är inte alltid kända. Ökat gastriskt pH under behandling med omeprazol kan förändra absorptionen av proteashämmarna. Andra möjliga interaktionsmekanismer går via hämning av CYP2C19.

För atazanavir och nelfinavir har sänkta serumnivåer rapporterats när dessa givits tillsammans med omeprazol och samtidig administrering rekommenderas ej. Samadministrering av omeprazol (40 mg en gång dagligen) och atazanavir 30 mg/ritonavir 100 mg till friska försökspersoner resulterade i en kraftig reduktion av exponeringen för atazanavir (ungefär 75 % minskning av AUC [ytan under tid/koncentrationskurvan], C_{max} och C_{min}). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för effekten av omeprazol på exponeringen för atazanavir. Samadministrering av omeprazol (20 mg dagligen) och atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska försökspersoner resulterade i en minskning på ungefär 30 % av exponeringen för atazanavir jämfört med den exponering som observerades vid atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg dagligen utan omeprazol 20 mg dagligen. Samadministrering av omeprazol (40 mg dagligen) sänkte det genomsnittliga AUC-, C_{max} - och C_{min} -värdet för nelfinavir med 36-39 % och det genomsnittliga AUC-, C_{max} - och C_{min} -värdet för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 sänktes med 75-92 %. På grund av liknande farmakodynamiska effekter och farmakokinetiska egenskaper hos omeprazol och esomeprazol rekommenderas inte samtidig administrering med esomeprazol och atazanavir (se avsnitt 4.4) och samtidig administrering med esomeprazol och nelfinavir är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).

För sakvinavir (med samtidig ritonavir) har ökade serumnivåer (80-100 %) rapporterats under samtidig behandling med omeprazol (40 mg dagligen). Behandling med omeprazol 20 mg dagligen hade ingen effekt på exponeringen för darunavir (med samtidig ritonavir) och amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg dagligen hade ingen effekt på exponeringen för amprenavir (med eller utan samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg dagligen hade ingen effekt på exponeringen för lopinavir (med samtidig ritonavir).

Metotrexat

När det ges tillsammans med PPI-preparat har metotrexatnivåerna rapporterats öka hos en del patienter. Vid administrering av metotrexat i höga doser kan tillfällig utsättning av esomeprazol behöva övervägas.

Takrolimus

Samtidig administrering av esomeprazol har rapporterats öka serumnivåerna av takrolimus. En ökad kontroll av takrolimuskoncentrationer samt av njurfunktion (kreatininclearance) ska ske och dosen av takrolimus ska justeras vid behov.

Läkemedelsprodukter med pH-beroende absorption

Suppression av syrasekretion i magsäcken under behandling med esomeprazol och andra PPI-preparat kan eventuellt minska eller öka absorptionen av läkemedelsprodukter vars absorption är beroende av magsäckens pH. Liksom med andra läkemedelsprodukter som sänker surhetsgraden i magsäcken kan absorptionen av läkemedelsprodukter såsom ketokonazol, itrakonazol och erlotinib minska under behandling med esomeprazol medan absorptionen av digoxin kan öka. Samtidig behandling med omeprazol (20 mg dagligen) och digoxin av friska försökspersoner ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av 10 försökspersoner). Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet ska dock iakttas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsövervakningen av digoxin ska sedan förstärkas.

Läkemedel som metaboliseras via CYP2C19

Esomeprazol hämmar CYP2C19, det viktigaste enzymet för metabolism av esomeprazol. När esomeprazol kombineras med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19, såsom diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin osv. kan sålunda plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel sjunka och en minskning av dosen bli nödvändig. Inga interaktionsstudier in vivo har genomförts med intravenös högdosregim (80 mg + 8 ml/tim). Effekten av esomeprazol på läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 kan vara mer uttalad under denna regim och patienter bör övervakas noggrant beträffande oönskade händelser under 3-dagarsperioden med intravenös behandling.

Diazepam

Samtidig oral administrering av 30 mg esomeprazol resulterade i en 45 % minskning av clearance för CYP2C19-substratet diazepam

Fenytoin

Samtidig oral administrering av 40 mg esomeprazol och fenytoin resulterade i en 13 % ökning av dalvärdet för fenytoin. Det rekommenderas att plasmakoncentrationen för fenytoin övervakas när behandling med esomeprazol sätts in eller ut.

Vorikonazol

Omeprazole (40 mg en gång dagligen) ökade C_{max} och AUC_r för vorikonazol (ett CYP2C19-substrat) med 15 % respektive 40 %.

Cilostazol

Omeprazole liksom esomeprazol verkar hämmande på CYP2C19. När omeprazol gavs i doser på 40 mg till friska försökspersoner i en överkorsningsstudie ökade C_{max} och AUC för cilostazol med 18 % respektive 26 % och en av dess aktiva metaboliter med 29 % respektive 69 %.

Cisaprid

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och cisaprid till friska försökspersoner resulterade i en 32 % ökning av totalexponering (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QT-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 har dock enstaka fall av klinisk relevant 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 (PK)/farmakodynamisk (PD) interaktion mellan klopidogrel (300 mg startdos/75 mg daglig underhållsdos) och esomeprazol (40 mg per dos dagligen) som resulterade i minskad exponering för den aktiva metaboliten hos klopidogrel med i genomsnitt 40 % och sänkt maximal hämning av den ADP-inducerade trombocyttaggregationen.

När klopidogrel gavs tillsammans med en fast doskombination av esomeprazol 20 mg + ASA 81 mg jämfört med enbart klopidogrel i en studie på friska försökspersoner fanns en minskad exponering på nästan 40 % av den aktiva metaboliten hos klopidogrel. Dock var de maximala nivåerna för hämning av ADP-inducerad trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner desamma i grupperna klopidogrel och klopidogrel + kombinerad produkt (esomeprazol + ASA).

Olika uppgifter om de kliniska implikationerna av en PK/PD-interaktion hos esomeprazol vad beträffar allvarligare kardiovaskulära händelser har rapporterats både från observationsstudier och kliniska studier. Som en försiktighetsåtgärd bör samtidig användning av klopidogrel undvikas.

Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion

Amoxicillin eller kinidin

Esomeprazol har visat sig inte ha någon kliniskt betydelsefull effekt på farmakokinetiken hos amoxicillin och kinidin.

Naproxen eller rofecoxib

Studier som undersökt samtidig administrering av esomeprazol och antingen naproxen eller rofecoxib visade inga kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner under kortvariga studier.

Andra läkemedels effekter på esomeprazols farmakokinetik

Läkemedel som hämmar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Esomeprazol metaboliseras via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig, oral administrering av esomeprazol och en CYP3A4-hämmare, klaritromycin (500 mg två ggr/dag) resulterade i en fördubbling av exponeringen (AUC) för esomeprazol. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av exponeringen för esomeprazol. CYP2C19 och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade AUC_r för omeprazole med 280 %. En dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i någon av de här situationerna. Dock ska dosjustering övervägas hos patienter med allvarlig leverskada och om långtidsbehandling är indicerad.

Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 och CYP3A4 eller båda två (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkta esomeprazolnivåer i serum genom att öka metaboliseringen av esomeprazol.

Pediatrisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data om exponerade graviditeter med esomeprazol är otillräckliga. Epidemiologiska data från ett större antal graviditeter som exponerats för racematet omeprazol tyder inte på missbildningar eller fostertoxicitet. Studier på djur med esomeprazol tyder inte på några direkta eller indirekta, skadliga effekter med avseende på embryonal utveckling/fosterutveckling. Studier på djur med racemat visar inte på några direkta eller indirekta, skadliga effekter med avseende på graviditet, förlossning eller postnatal utveckling. Försiktighet bör iaktas när esomeprazol skrivs ut 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 huruvida esomeprazol utsöndras i bröstmjölken eller inte. Det finns otillräcklig information angående effekterna av esomeprazol hos nyfödda/spädbarn. Esomeprazol ska inte användas under amning.

Fertilitet

Djurstudier med den racemiska blandningen omeprazole, administrerad oralt, indikerar 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 som yrsel (mindre vanligt) och dimsyn (mindre vanligt) har rapporterats (se avsnitt 4.8). Om patienterna påverkas ska de inte framföra fordon eller använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Huvudvärk, buksmärtor, diarré och illamående tillhör de vanligaste rapporterade biverkningarna i kliniska studier (och även efter godkännande för försäljning). Dessutom är säkerhetsprofilen likartad för olika formuleringar, behandlingsindikationer, åldersgrupper och patientpopulationer. Inga dosrelaterade biverkningar har identifierats.

Följande läkemedelsbiverkningar har identifierats eller misstänkts i det kliniska testprogrammet för oralt eller intravenöst administrerat esomeprazol eller när läkemedlet administrerats oralt efter att det har marknadsförts. 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 ifrån tillgängliga data).

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: Leukopeni, trombocytopeni

Mycket sällsynta: Agranulocytos, pancytopeni

Immunsystemet

Sällsynta: Överkänslighetsreaktioner, t.ex. feber, angioödem och anafylaktisk reaktion/chock

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: Perifera ödem

Sällsynta: Hyponatremi

Ingen känd frekvens: Hypomagnesemi (se avsnitt 4.4); allvarlig hypomagnesemi kan höra ihop med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan även ha samband med hypokalemi.

Psykiatriska störningar

Mindre vanliga: Sömnsvårigheter

Sällsynta: Agitation, förvirring, depression

Mycket sällsynta: Aggression, hallucinationer

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: Huvudvärk

Mindre vanliga: Yrsel, parestesier, sömnhet

Sällsynta: Smakförändringar

Ögon

Mindre vanliga: Dimsyn

Öron och balansorgan

Mindre vanliga: Vertigo

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Sällsynta: Bronkospasm

Magtarmkanalen

Vanliga: Buksmärta, förstoppning, diarré, flatulens, illamående/kräkningar, funduskörtelpolyper (godartade)

Mindre vanliga: Muntorrhet

Sällsynta: Stomatit, gastrointestinal candidiasis

Ingen känd frekvens: Mikroskopisk kolit

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: Höga leverenzymvärden

Sällsynta: Hepatit med eller utan gulsot

Mycket sällsynta: Leversvikt, encefalopati hos patienter med redan existerande leversjukdom

Hud och subkutan vävnad

Vanliga: Reaktionen vid administreringsstället*

Mindre vanliga: Dermatit, pruritus utslag, urtikaria

Sällsynta: Hårfall (alopeci), ljuskänslighet

Mycket sällsynta: Erythema multiforme, Steven-Johnsons syndrom, 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- och ryggradsfrakturer (se avsnitt 4.4)

Sällsynta: Artralgi, myalgi

Mycket sällsynta: Muskelsvaghet

Njurar och urinvägar

Mycket sällsynta: Interstitiell nefrit; hos en del patienter har njursvikt rapporterats samtidigt

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mycket sällsynta: Gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Sällsynta: Allmän sjukdomskänsla (malaise), ökad svettning

Reaktioner vid administreringsstället har huvudsakligen observerats i en studie med högdosexponering under 3 dagar (72 timmar). Se avsnitt 5.3.

Irreversibla synskador har rapporterats i enskilda fall av kritiskt sjuka patienter som har fått intravenös injektion med omeprazole (racemat), särskilt vid höga doser, men inget slumpmässigt samband har fastställts.

Pediatrisk population

En randomiserad, öppen, multinationell studie utfördes för att utvärdera farmakokinetiken hos pediatrika patienter, 0-18 år gamla, vid upprepade intravenösa doser esomeprazol en gång dagligen i 4 dagar (se avsnitt 5.2). Totalt 57 patienter (8 barn i åldersgruppen 1-5 år) inkluderades för utvärdering av säkerheten. Säkerhetsresultaten stämmer överens 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 till:

Läkemedelsverket

4.9 Överdosing

Erfarenheten av avsiktlig överdosing är i dagsläget mycket begränsad. De symptom som beskrivits i samband med en oral dos på 280 mg är gastrointestinala symptom och svaghet. Orala engångsdoser med 80 mg esomeprazol och intravenösa doser på 308 mg esomeprazol under 24 timmar var händelselösa.

Det finns ingen känd specifik antidot. Esomeprazol binds i stor utsträckning till plasmaproteiner och är därför inte särskilt dialyserbart. Liksom vid alla fall av överdosing bör behandlingen vara symptomatisk och allmänna stödåtgärder tillämpas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Läkemedel vid magsår och gastroesofagal refluxsjukdom -
Protonpumpshämmare
ATC-kod A02B C05

Esomeprazol är S-isomeren till omeprazole och minskar sekretionen av magsyra genom en specifikt målinriktad verkningsmekanism. Den är en specifik hämmare av syrapumpen i parietalcellerna. R- och S-isomererna hos omeprazol har båda en liknande farmakodynamisk verkan.

Verkningsmekanism

Esomeprazol är en svag bas som koncentreras och konverteras till aktiv form i den starkt sura miljön i parietalcellernas små sekretoriska kanaler. Där hämmar det enzymet $H^+K^+-ATPase$, syrapumpen, och den hämmar både basal och stimulerad sekretion.

Farmakodynamisk effekt

Efter 5 dagar med en oral dosering på 20 mg och 40 mg esomeprazol under 24 timmar till patienter med GERD, bibehölls pH i magsäcken över 4 i genomsnittligen 13 respektive 17 timmar. Effekten är liknande oavsett om esomeprazol administreras oralt eller intravenöst.

Ett samband mellan hämningen av syrautsöndringen och exponeringen har påvisats efter oral administrering av esomeprazol där AUC användes som surrogatparameter för plasmakoncentrationen.

Vid intravenös administrering av 80 mg esomeprazol i form av en bolusinfusion under 30 minuter följt av en kontinuerlig, intravenös infusion på 8 mg/tim under 23,5 timmar, bibehölls intragastrisk pH över 4, och pH över 6 under en genomsnittlig tid på 21 respektive 11-13 timmar, och 24 timmar hos friska försökspersoner.

Läkning av refluxesofagit med esomeprazol 40 mg sker hos ungefär 78 % av patienterna efter 4 veckor och hos 93 % efter 8 veckor med oral behandling.

I en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, klinisk studie randomiserades patienter med endoskopiskt verifierade, blödande, peptiska sår, karaktäriserade som Forrest Ia, Ib, Iia eller Iib (9 % respektive 43 %, 38 % och 10 %, till att få esomeprazol lösning för infusion (n=375) eller placebo (n=389). Efter endoskopisk hemostas fick patienterna antingen 80 mg esomeprazol i form av intravenös infusion under 30 minuter, följt av en kontinuerlig infusion av 8 mg per timme eller placebo under 72 timmar. Efter den initiala perioden på 72 timmar fick alla patienter oblandat 40 mg oral esomeprazol under 27 dagar i syrasupprimerande syfte. Förekomsten av nya blödningar inom 3 dagar var 5,9 % i gruppen som behandlades med esomeprazol jämfört med 10,3 % i placebogruppen 30 dagar efter behandlingen var förekomsten av nya blödningar i gruppen som behandlades med esomeprazol gentemot gruppen som behandlades med placebo 7,7 % gentemot 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 behandling 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 PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

En ökning av antalet ECL-celler (enterochromaffin-like cells) vilka möjligen har samband med de ökade nivåerna av serumgastrin, har observerats hos både barn och vuxna under långtidsbehandling med esomeprazol. Fynden anses inte ha någon klinisk signifikans.

Under långtidsbehandling med antisekretoriska läkemedel har glandulära cystor rapporterats förekomma med en någon öka frekvens. Dessa förändringar är en fysiologisk konsekvens av en uttalad hämning av syrasekretionen, de är godartade och förefaller vara reversibla.

Minskad surhetsgrad i magen av vilken anledning som helst, inklusive protonpumpshämmare, ökar antalet av de bakterier som normalt förekommer i gastrointestinalkanalen. Behandling med protonpumpshämmare kan medföra en lätt ökad risk för gastrointestinala infektioner såsom *salmonella* och *campylobakter* samt, hos hospitaliserade patienter, möjligen även *clostridium difficile*.

Pediatrik population

I en placebokontrollerad studie med 98 patienter i åldern 1-11 månader utvärderades effektiviteten och säkerheten hos patienter med tecken och symptom på GERD. Esomeprazol 1 mg/kg en gång dagligen gavs oralt i 2 veckor (oblindad fas) varefter 80 patienter inkluderades i ytterligare 4 veckor (dubbelblind, behandling-utsättningsfas). Det fanns ingen signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo beträffande det primära effektmåttet "tid till utsättning på grund av förvärrade symptom".

I en placebokontrollerad studie (med 52 patienter i åldern < 1 månad) utvärderades effektiviteten och säkerheten hos patienter med tecken och symptom på GERD. Esomeprazol 0,5 mg/kg en gång dagligen gavs oralt i minst 10 dagar. Det fanns ingen signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo beträffande det primära effektmåttet "förändring från baslinjen av antal tillfällen med symptom på GERD".

Resultaten från studierna på barn visade vidare att 0,5 mg/kg och 1,0 mg/kg esomeprazol till < 1 månad gamla respektive 1 till 11 månader gamla barn minskade den genomsnittliga, procentuella andelen av "tiden med intraesofagalt pH < 4".

Säkerhetsprofilen föreföll likna den som sågs hos vuxna.

I en studie av barnpatienter med GERD i åldrarna < 1 till 17 år som fick långtidsbehandling med PPI-preparat, utvecklade 61 % av barnen ECL-cellshyperplasi i mindre utsträckning och utan någon känd klinisk signifikans och utan att utveckla atrofisk gastrit eller karcinoida tumörer.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Distribution

Den synbara distributionsvolymen vid jämviktskoncentration (steady state) hos friska försökspersoner är ungefär 0,22 l/kg kroppsvikt. Esomeprazol är till 97 % bundet till plasmaprotein.

Metabolism

Esomeprazol metaboliseras helt och hållet via cytokrom P450-systemet (CYP). Större delen av metaboliseringen av esomeprazol är beroende av det polymorfa CYP2C19, vilket ansvarar för formationen av esomeprazols hydroxy- och desmetylmeteroliter. Den återstående delen är beroende av en annan specifik isoform, CYP3A4, som ansvarar för formationen av esomeprazolsulfon, den främsta metaboliten i plasma.

Eliminering

Nedanstående parametrar återspeglar huvudsakligen farmakokinetiken hos individer med ett fungerande

CYP2C19-enzym, extensiva metaboliserare.

Total plasmaclearance är ungefär 17 l/tim efter en enkeldos och ungefär 9 l/tim efter upprepad administrering. Halveringstiden för plasmaeliminering är ungefär 1,3 timmar efter upprepad administrering en gång dagligen.

Esomeprazol elimineras helt och hållet från plasma mellan doserna, utan någon tendens till ackumulering vid administrering en gång dagligen.

De främsta metaboliterna för esomeprazol har inte någon effekt på syrasekretionen i magen. Nästan 80 % av en oral dos med esomeprazol utsöndras som metaboliter i urinen och resten utsöndras i feces. Mindre än 1 % av det ursprungliga läkemedlet återfinns i urinen.

Linjäritet/icke-linjäritet

Den totala exponeringen (AUC) ökar med upprepad administrering av esomeprazol. Denna ökning är dosberoende och resulterar i ett icke-linjärt samband mellan dos och AUC efter upprepad administrering. Detta tids- och dosberoende beror på en minskad första passage-metabolism och systemiskt clearance, troligtvis orsakade av en hämning av CYP2C19-enzymet med hjälp av esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit.

Efter upprepade doser på 40 mg administrerat i form av intravenös injektion är den genomsnittliga högsta plasmakoncentrationen ungefär 13,6 mikromol/l. Den genomsnittliga högsta plasmakoncentrationen efter motsvarande orala doser är ungefär 4,6 mikromol/l. En mindre ökning på cirka 30 % kan ses av den totala exponeringen efter intravenös administrering jämfört med oral administrering. Det föreligger en doslinjär ökning av den totala exponeringen efter en intravenös administrering av esomeprazol i form av en 30-minutersinfusion på 40 mg, 80 mg eller 120 mg följt av en kontinuerlig infusion på 4 mg/tim eller 8 mg/tim under 23,5 timmar.

Särskilda patientpopulationer

Långsamma metaboliserare

Ungefär $2,9 \pm 1,5$ % av populationen saknar ett fungerande CYP2C19-enzym och kallas för dåliga metaboliserare. Hos dessa individer katalyseras troligtvis metabolismen av esomeprazol via CYP3A4. Efter upprepad administrering en gång dagligen av 40 mg oralt esomeprazol var den genomsnittliga exponeringen ungefär 100 % högre hos dåliga metaboliserare än hos försökspersoner med ett fungerande CYP2C19-enzym (extensiva metaboliserare). Den genomsnittliga högsta plasmakoncentrationen ökade med ungefär 60 %. Liknande skillnader har setts för intravenös administrering av esomeprazol. Dessa fynd har inga implikationer för doseringen av esomeprazol.

Kön

Efter en enkeldos på 40 mg esomeprazol är den genomsnittliga totala exponeringen ungefär 30 % högre hos kvinnor än hos män. Inga könsskillnader syns efter upprepad administrering en gång dagligen. Liknande skillnader har observerats för intravenös administrering av esomeprazol. Dessa fynd har inga implikationer för doseringen av esomeprazol.

Nedsatt leverfunktion

Metaboliseringen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttlig leverdysfunktion kan vara störd. Den metabola hastigheten sjunker hos patienter med allvarlig leverdysfunktion vilket resulterar i en fördubbling av den totala exponeringen för esomeprazol. Därför bör en maximal dos på 20 mg inte överskridas hos patienter med GERD som har en allvarlig leverdysfunktion. För patienter med blödande sår och allvarlig leverskada kan det efter en initial bolusdos på 80 mg vara tillräckligt med en kontinuerlig, intravenös infusionsdos på maximalt 4 mg/tim i 71,5 timme. Varken esomeprazol eller dess främsta metaboliter visar någon tendens till ackumulering vid administrering en gång dagligen.

Nedsatt njurfunktion

Det har inte utförts några studier av patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom njurarna ansvarar för utsöndringen av metaboliterna för esomeprazol men inte för elimineringen av den ursprungliga

sammansättningsformen förväntas inte metaboliseringen av esomeprazol förändras hos patienter med störd njurfunktion.

Äldre

Metaboliseringen av esomeprazol förändras inte signifikant hos äldre försökspersoner (i åldrarna 71-80 år).

Pediatrisk population

I en randomiserad, oblandad, multinationell studie med upprepade doser gavs esomeprazol i form av en injektion en gång dagligen 3 minuters injektion under fyra dagar. Studien inkluderade totalt 59 pediatriska patienter i åldrarna 0 till 18 år, av vilka 50 patienter, 7 barn i åldersgruppen 1 till 5 år fullföljde studien och utvärderades med avsikt på farmakokinetiken hos esomeprazol.

I nedanstående tabell beskrivs den systemiska exponeringen för esomeprazol efter den intravenösa administreringen i form av en 3-minutersinjektion hos pediatriska patienter och vuxna, friska försökspersoner. Värdena i tabellen är geometriska medelvärden (intervall). Dosen på 20 mg för vuxna gavs i form av en 30-minutersinfusion. $C_{ss, max}$ mättes 5 minuter efter administreringen i alla pediatriska grupper och 7 minuter efter administreringen hos vuxna med dosen på 40 mg samt efter avslutad infusion hos vuxna med dosen på 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 upp till 1 månad definierades som en patient med en korrigerad ålder på ≥ 32 hela veckor och < 44 hela veckor, där den korrigerade åldern var summan av gestationsåldern och åldern efter födelsen i hela veckor. En patient i åldersgruppen 1 till 11 månader hade en korrigerad ålder på ≥ 44 hela veckor.

** Två patienter exkluderade, 1 som högst troligen var en dålig CYP2C19-metaboliserare och 1 som stod på samtidig behandling med en CYP3A4-hämmare.

Modellbaserade prediktioner antyder att $C_{ss, max}$ efter intravenös administrering av esomeprazol i form av en 10-minuters-, 20-minuters- och 30-minutersinfusion kommer att minska med i genomsnitt 37 % till 49 % respektive 54 % till 66 % och 61 % till 72 % i alla åldrar och dosgrupper jämfört med när dosen administreras i form av en 3-minuters injektion.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Gångse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet 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: Studier på råttor av oral karcinogenicitet hos racemat har visat gastrisk ECL-cellshyperplasi och karcinoider. Dessa effekter på magsäcken är resultatet av en ihållande, uttalad hypergastrinemi sekundärt till en minskad produktion av magsyra och ses hos råttor efter långtidsbehandling med hämmare av magsyrasekretionen. 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

Natriumedetat

Natriumhydroxid (för reglering av pH)

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska: 2 år

Hållbarhet efter beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet hos beredd lösning har påvisats under 12 timmar vid 25 °C. Ur mikrobiologisk synvinkel bör läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart är förvaringstid och förvaringsförhållanden för öppnad förpackning före användning användarens ansvar och ska normalt sett inte överskrida 12 timmar vid 2-8 °C, såvida inte beredningen har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen så att den skyddas mot ljus. Injektionsflaskorna kan dock förvaras utan ytterkartong i vanligt inomhusljus i upp till 24 timmar. Förvaras vid högst 25 °C.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

6 ml injektionsflaska av klart glas typ I enligt europeiska farmakopén, med grå gummipropp av bromobutyl och lilafärgad avknäppbar försegling i aluminium.

Förpackningsstorlekar:

1 injektionsflaska

10 injektionsflaskor

50 injektionsflaskor

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Den beredda lösningen ska kontrolleras visuellt för att se att den inte innehåller några småpartiklar eller är missfärgad. Endast klar lösning ska användas. Endast för engångsbruk.

Om inte hela injektionsflaskans beredda innehåll krävs för en engångsdos ska all oanvänd lösning kasseras i enlighet med lokala krav.

Injektion 40 mg

En lösning för injektion (8 mg/ml) bereds genom att tillsätta 5 ml natriumklorid 0,9 % för intravenöst bruk till injektionsflaskan med esomeprazol 40 mg.

Den beredda lösningen för injektion är klar och färglös till mycket svagt gul.

Infusion 40 mg

En lösning för infusion bereds genom att lösa innehållet i en injektionsflaska med esomeprazol 40 mg i upp till 100 ml natriumklorid 0,9 % för intravenöst bruk.

Infusion 80 mg

En lösning för infusion bereds genom att lösa innehållet i två injektionsflaskor med esomeprazol 40 mg i upp till 100 ml natriumklorid 0,9 % för intravenöst bruk.

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

49864

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2015-01-22/2019-10-26

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-12-18