

1. LEGEMIDLETS NAVN

Esomeprazole Orifarm 10 mg enterogranulat til mikstur, suspensjon i dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert dosepose inneholder: 10 mg esomeprazol (som esomeprazolmagnesium).

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver dosepose inneholder 4 mg sukrose og 3 g glukose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterogranulat til mikstur, suspensjon i dosepose.

En blanding av lysegule og off-white til kremfargede fine granuler. Ferdig blandet suspensjon er en tykk, lysegul væske som inneholder suspenderte pellets.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Esomeprazole Orifarm er primært indisert til:

Pediatrisk populasjon

Barn 1-11 år

Gastroøsofagal reflukssykdom (GERD):

- behandling av endoskopisk verifisert erosiv refluksøsofagitt
- symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)

Barn over 4 år

I kombinasjon med antibiotika ved behandling av duodenalsår forårsaket av *Helicobacter pylori*.

Voksne og ungdom fra 12 år

For bruk ved indikasjoner til pasienter over 12 år vises det til enterotabletter som inneholder esomeprazol.

Esomeprazole Orifarm kan også brukes til pasienter som har problemer med å svelge oppløst enterotabletter som inneholder esomeprazol.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Pediatrisk populasjon

Barn 1-11 år med kroppsvekt ≥ 10 kg

Gastroøsofagal reflukssykdom (GERD):

- Behandling av endoskopisk verifisert erosiv refluksøsofagitt
 - Vekt ≥ 10 - <20 kg: 10 mg én gang daglig i 8 uker.

- Vekt ≥ 20 kg: 10 mg eller 20 mg én gang daglig i 8 uker.
- Symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)
 - 10 mg én gang daglig i opptil 8 uker.

Doser over 1 mg/kg/dag er ikke undersøkt.

Barn over 4 år

Behandling av duodenalsår forårsaket av Helicobacter pylori

Ved valg av kombinasjonsbehandling bør det tas hensyn til offisielle nasjonale, regionale og lokale retningslinjer vedrørende bakteriell resistens, behandlingsvarighet (det vanligste er 7 dager, men behandlingen kan vare i inntil 14 dager) og riktig bruk av antibakterielle agens.

Behandlingen bør skje under tilsyn av spesialist.

Anbefalt dosering er:

Vekt	Dosering
<30 kg	Kombinasjon med to antibiotika: Esomeprazol 10 mg, amoksisillin 25 mg/kg kroppsvekt og klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvekt administreres samtidig to ganger daglig i én uke.
30-40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: Esomeprazol 20 mg, amoksisillin 750 mg og klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvekt administreres samtidig to ganger daglig i én uke.
>40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: Esomeprazol 20 mg, amoksisillin 1 g og klaritromycin 500 mg administreres samtidig to ganger daglig i én uke.

Barn under 1 år

Esomeprazol anbefales ikke til barn under 1 år da erfaring med dette er begrenset (se pkt. 5.1).

Voksne og ungdom fra 12 år

For dosering for pasienter fra 12 år se preparatomtale for esomeprazol enterotabletter.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. På grunn av begrenset erfaring med bruk av esomeprazol hos pasienter med alvorlig nyresvikt, bør slike pasienter behandles med forsiktighet (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. For pasienter ≥ 12 år med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør en maksimumdose på 20 mg esomeprazol én gang daglig ikke overskrides. For barn 1-11 år med alvorlig nedsatt leverfunksjon, bør en maksimumsdose på 10 mg ikke overskrides (se pkt. 5.2).

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Administrasjonsmåte

For 10 mg dose, tøm innholdet av en 10 mg dosepose i 15 ml vann. For 20 mg dose, tøm innholdet av to 10 mg doseposer i 30 ml vann. Bruk ikke vann med kullsyre. Rør rundt til granulatet er fordelt i

vannet og la innholdet stå noen minutter for å tykne. Rør om igjen og drikk innen 30 minutter. Granulatet må ikke tygges eller knuses. Skyll med 15 ml vann for å få med alt granulatet.

For pasienter som har nasogastrisk- eller magesonde: Se pkt. 6.6. for informasjon om tilberedning og bruksanvisning.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet for virkestoffet, 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, svelgeproblemer, hematemese eller melena), og når ulcus mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes da esomeprazol kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

Langtidsbehandling

Pasienter på langtidsbehandling, spesielt de som er behandlet i mer enn ett år bør kontrolleres regelmessig. Langtidsbehandling er indisert hos voksne og ungdom (over 12 år eller eldre, se pkt. 4.1).

Behandling ved behov

Pasienter som tar preparatet ved behov, bør kontakte lege hvis symptomene endrer karakter. Behandling ved behov er ikke undersøkt hos barn og anbefales derfor ikke til denne pasientgruppen.

Eradikering av *Helicobacter pylori*

Ved forskrivning av esomeprazol for eradikering av *Helicobacter pylori* bør mulige interaksjoner med alle komponentene i trippelterapien vurderes. Klaritromycin er en potent hemmer av CYP3A4 og derfor bør kontraindikasjoner og interaksjoner for klaritromycin vurderes når trippelterapi brukes til pasienter som samtidig tar andre legemidler som metaboliseres via CYP3A4, som f.eks. cisaprid.

Gastrointestinale infeksjoner

Behandling med protonpumpehemmere 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 syre-blokkerende 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 3 måneder og i de fleste tilfeller i et 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 PPIer 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

PPIer, spesielt ved bruk i høye doser over lang tid (>1 år) kan gi en liten økning i risiko for hofte-, håndledd- og rygggradsbrudd, hovedsakelig hos eldre personer eller i nærvær av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at PPIer kan øke den totale risikoen for brudd med 10-40 %. Noe av denne økningen kan være på grunn av andre risikofaktorer. Pasienter med risiko for

osteoporose bør få behandling i henhold til gjeldende kliniske retningslinjer og de bør få tilstrekkelig inntak av vitamin D og kalsium.

Subakutt kutan lupus erythematosus (SCLE)

PPIer er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på soleksponte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av esomeprazol bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en PPI kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre PPIer.

Kombinasjon med andre legemidler

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

Esomeprazol er en CYP2C19-hemmer. Mulighet for interaksjoner med legemidler som metaboliseres av CYP2C19 bør vurderes ved start 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.

Ved forskrivning av esomeprazol til behandling ved behov, bør implikasjoner for interaksjoner med andre legemidler, forårsaket av fluktuasjoner i plasmakonsentrasjoner av esomeprazol vurderes (se pkt. 4.5).

Sukrose og glukose

Legemidlet inneholder sukrose og glukose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse, glukose-galaktose malabsorpsjon eller sukrase/isomaltasemangel bør ikke ta dette legemidlet.

Forstyrrelse av laboratorietester

Forhøyede nivåer av Kromogranin A (CgA) kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. For å unngå slike forstyrrelser, bør behandling med esomeprazol stoppes minst fem dager før måling av CgA (se pkt. 5.1). Dersom CgA- og gastrinnivået ikke er normalisert etter første måling, bør målingene gjentas 14 dager etter seponering av behandling med PPI.

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 nedsatte serumnivåer når de er gitt sammen med omeprazol. Samtidig administrering anbefales derfor ikke. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg en gang daglig) og atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg hos friske frivillige resulterte i en betydelig reduksjon i atazanavir-eksponering (ca. 75 % reduksjon i AUC, C_{max} 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 qd) og atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg til friske frivillige resulterte i at atazanavireksponering ble redusert med ca. 30 % sammenlignet med eksponering av én daglig dose atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uten omeprazol 20 mg én gang daglig. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg qd) reduserte gjennomsnittlig AUC, C_{max} og C_{min} for nelfinavir med 36-39 % og gjennomsnittlig AUC, C_{max} og C_{min} for den farmakologisk aktive metabolitten M8 med 75-92 %. På grunn av lignende 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 sakinavir (med ritonavir administrert samtidig) er det rapportert økte serumnivåer (80-100 %) ved samtidig behandling med omeprazol (40 mg qd). Behandling med omeprazol 20 mg qd hadde ingen effekt på eksponering av darunavir (med ritonavir administrert samtidig) og amprenavir (med ritonavir administrert samtidig). Behandling med esomeprazol 20 mg qd hadde ingen effekt på eksponering av 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 administrasjon 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. Monitorering av takrolimuskonsentrasjoner samt nyrefunksjon (kreatininclearance) bør forsterkes, og det kan være behov for justering av takrolimusdosen.

Legemidler med pH-avhengig absorpsjon

Magesyresuppresjon ved behandling med esomeprazol og andre PPIer 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, itrakonazol og erlotinib reduseres og absorpsjonen av digoksin kan øke under behandling med esomeprazol. Samtidig behandling med omeprazol (døgndose på 20 mg) og digoxin hos friske personer økte biotilgjengeligheten til digoxin med 10 % (opptil 30 % hos to av 10 pasienter). Digoksintoksitet er sjelden rapportert. Det bør imidlertid utvises forsiktighet hvis esomeprazol gis i høye doser til eldre pasienter. Det bør da iverksettes terapeutisk medikamentmonitorering av digoksin.

Legemidler som metaboliseres via CYP2C19

Esomeprazol inhiberer 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 etc. kan dermed plasmakonsentrasjonen av disse øke, og en dosereduksjon kan være nødvendig. Dette bør vurderes spesielt ved forskrivning av esomeprazol for bruk ved behov.

Diazepam

Samtidig behandling med 30 mg esomeprazol og diazepam resulterte i 45 % reduksjon i utskillelse av CYP2C19 substratet diazepam.

Fenytoin

Samtidig behandling med 40 mg esomeprazol og fenytoin resulterte i 13 % økning i plasmanivåene av fenytoin hos epileptikere. Det anbefales å monitorere plasmakonsentrasjonen av fenytoin ved start eller avslutning av esomeprazolbehandling.

Vorikonazol

Omeprazol (40 mg qd) økte C_{max} og ACU_r av vorikonazol (et CYP2C19 substrat) med henholdsvis 15 % og 41 %.

Cilostazol

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

Cisaprid

Samtidig behandling med 40 mg esomeprazol og cisaprid hos friske frivillige resulterte i 32 % økning av plasmakonsentrasjonskurven (AUC), og en 31 % forlengelse av halveringstiden ($t_{1/2}$) men ingen signifikant økning i maksimalt plasmanivå av cisaprid. Det ubetydelig forlengede QT-intervallet som ble observert etter administrering av cisaprid alene, ble ikke ytterligere forlenget når cisaprid ble gitt i kombinasjon med esomeprazol (se pkt. 4.4).

Warfarin

I en klinisk studie er det vist at ved samtidig behandling med 40 mg esomeprazol og warfarin lå koagulasjonstiden innenfor akseptabelt område. Likevel er det etter lansering rapportert få isolerte tilfeller av klinisk relevant forhøyet INR ved samtidig behandling. Det anbefales å monitorere ved initiering og seponering av samtidig behandling med warfarin eller andre kumarinderivater og esomeprazol.

Klopidogrel

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

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

Amoksisillin og kinidin

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

Naproksen og rofekoksib

I korttidsstudier der man sammenlignet samtidig behandling av esomeprazol og enten naproxen eller rofecoxib, så man ingen 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 behandling med esomeprazol og CYP3A4 inhibitoren, klaritromycin (500 mg b.i.d.) resulterte i en fordobling av AUC av esomeprazol. Samtidig administrering av esomeprazol og en kombinert hemmer av CYP2C19 og CYP3A4 kan resultere i mer enn en fordobling av tilgjengelig esomeprazol. CYP2C19 og CYP3A4 inhibitoren vorikonazol økte AUC τ for omeprazol med 280 %. Imidlertid er dosejustering av esomeprazol normalt ikke nødvendig i slike tilfeller. En dosejustering bør likevel vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon der langtidsbehandling er indisert. Langtidsbehandling er indisert hos voksne og ungdom (12 år og eldre, se punkt 4.1).

Legemidler som induserer CYP2C19 og/eller CYP3A4

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

Pediatrisk populasjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

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

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

Studier på dyr indikerer ikke direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Amming

Det er ukjent 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 synsforstyrrelser (sjeldne) er rapportert (se pkt. 4.8). Ved slik påvirkning skal pasienter ikke kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Hodepine, abdominalsmerter, diaré og kvalme er 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 å være relatert til esomeprazol i kontrollerte kliniske studier og etter lansering av esomeprazol. Ingen av bivirkningene viste å være doserelaterte.

Bivirkningene er klassifisert utfra 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	Frekvens	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	Mindre vanlige	Perifert ødem
	Sjeldne	Hyponatremi

Organklasser	Frekvens	Bivirkning
sykdommer	Ikke kjent	Hypomagnesemi (se pkt. 4.4). Alvorlig hypomagnesemi kan korrelere med hypokalsemi. Hypomagnesemi kan også assosieres med hypokalemi.
Psykiatriske lidelser	Mindre vanlige	Søvnløshet
	Sjeldne	Agitasjon, forvirring, depresjon
	Svært sjeldne	Aggresjon, hallusinasjoner
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine
	Mindre vanlige	Svimmelhet, parestesi, somnolens
	Sjeldne	Smaksforstyrrelser
Øyesykdommer	Sjeldne	Uklart syn
Sykdommer i øre og labyrint	Mindre vanlige	Vertigo
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Sjeldne	Bronkospasme
Gastrointestinale sykdommer	Vanlige	Magesmerter, forstoppelse, diaré, flatulens, kvalme/brekninger, 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	Mindre vanlige	Dermatitt, kløe, utslett, urtikaria
	Sjeldne	Alopesi, fotosensitivitet
	Svært sjeldne	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
	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	Interstitiell nefritt; 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

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 meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes svært begrenset erfaring med tilsiktet overdosering. Symptomer beskrevet i forbindelse med inntak av 280 mg var gastrointestinale symptomer og svakhetsfølelse. Enkelt doser på 80 mg esomeprazol ga ingen spesielle effekter. Antidot er ikke kjent. Esomeprazol har høy proteinbinding, noe som vanskeliggjør dialyse. Behandling av overdose bør være symptomatisk, og generelle støttetiltak bør stilles til rådighet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Legemidler 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 parietalcellen. Både R- og S-isomeren av omeprazol har lignende farmakodynamisk aktivitet.

Virkningsmekanisme

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

Farmakodynamiske effekter

Ved oral dosering med esomeprazol 20 mg og 40 mg opptrer innsettende effekt i løpet av 1 time. Etter gjentatt dosering med 20 mg esomeprazol én gang daglig i 5 dager, reduseres den maksimale pentagastrinstimulerte syresekresjon med 90 %, målt 6-7 timer etter dosering dag 5.

Etter 5 dager oral dosering med esomeprazol 20 mg og 40 mg vedlikeholdes en intragastrisk pH >4 i gjennomsnitt ca. 13-17 timer i en 24 timers periode hos pasienter med symptomatisk gastroøsofagal reflukssykdom. Andel pasienter som vedlikeholdt pH >4 i minst 8, 12 og 16 timer var respektive 76 %, 54 % og 24 % for esomeprazol 20 mg. Tilsvarende andel for esomeprazol 40 mg var 97 %, 92 % og 56 %.

Ved å bruke AUC som en surrogat parameter for plasmakonsentrasjonen har man sett at hemming av syresekresjonen er relatert til eksponering av esomeprazol.

Tilheling av refluksofagitt med esomeprazol 40 mg oppnås hos ca. 78 % av pasientene innen 4 uker, og hos 93 % etter 8 uker.

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serum gastrin som følge av redusert syresekresjon. CgA øker også på grunn av reduksjon i syrenivået i magen. Det økte nivået av CgA kan forstyrre undersøkelser av nevroendokrine svulster. Publiserte litteraturreporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere (PPIer) bør stoppes 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 gastrin-nivåer er observert hos både barn og voksne ved langtidsbehandling med esomeprazol. Disse funnene vurderes ikke å være av klinisk betydning.

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

Nedsatt surhet i magesekken uansett årsak, inkludert PPIer, øker forekomst i magesekken av bakterier som normalt finnes i mage/tarmkanalen. Behandling med PPIer 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

GERD – 1-11 år

I en multisenter, parallell-gruppe studie med mål om å evaluere sikkerhet og tolerabilitet, ble 109 barn med endoskopisk verifisert GERD (1-11 år) behandlet med esomeprazol én gang daglig i opptil 8 uker. Dosering i forhold til pasientvekt er følgende:

- Vekt <20 kg: Behandling med esomeprazol 5 mg eller 10 mg én gang daglig
- Vekt ≥20 kg: Behandling med esomeprazol 10 mg eller 20 mg én gang daglig

Pasientene ble karakterisert etter endoskopi vedrørende om de hadde erosiv øsofagitt eller ikke. Femtite pasienter hadde erosiv øsofagitt ved baseline. Av de 45 pasientene, som etter 8 ukers behandling ble fulgt opp med en ny endoskopi, så hadde den erosive øsofagitten hos 42 (93,3 %) av pasientene blitt tilhelet (88,9 %) eller forbedret (4,4 %).

GERD – 0 til 11 måneder

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

I en placebo-kontrollert studie (52 pasienter i alderen <1 måned) ble effekten og sikkerheten hos pasienter med symptomer på GERD evaluert. Esomeprazol 0,5 mg/kg ble gitt 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 til 11 måneder gamle barn, reduserte gjennomsnittlig prosentandel av tiden med intraøsofageal pH <4.

Sikkerhetsprofilen ser ut til å tilsvare den som blir observert hos voksne.

I en studie hos pediatriske GERD-pasienter (alder <1 til 17 år) som fikk langtids PPI-behandling, 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

Absorpsjon

Esomeprazol er ustabilt i surt miljø og administreres derfor peroralt som magesaftresistente granula. Omdanning til R- isomeren in vivo er neglisjerbar. Esomeprazol absorberes hurtig med maksimal plasmakonsentrasjon i løpet av ca. 1-2 timer etter administrasjon. Absolutt biotilgjengelighet er 64 % etter en enkeltdose på 40 mg og øker til 89 % ved gjentatt dosering én gang pr. døgn. Tilsvarende verdier for 20 mg esomeprazol er hhv. 50 % og 68 %. Matinntak både forsinker og nedsetter absorpsjonen av esomeprazol, men dette har ingen signifikant påvirkning på effekten av esomeprazol intragastrisk surhet.

Distribusjon

Tilsynelatende distribusjonsvolum hos friske personer er ca. 0,22 l/kg kroppsvekt. Proteinbindingen av esomeprazol er 97 %.

Biotransformasjon

Esomeprazol metaboliseres fullstendig via cytokrom P450 (CYP). Metaboliseres hovedsakelig via CYP2C19 til hydroksy- og desmetylmetylmetabolitter av esomeprazol. Den gjenværende delen er avhengig av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelsen av esomeprazolsulfonet, hovedmetabolitten i plasma.

Eliminasjon

Parametrene nedenfor reflekterer hovedsakelig farmakokinetikken i individer med funksjonell CYP2C19, såkalte raske omsettere (extensive metabolisers).

Total plasmaclearance er ca. 17 l/time etter en enkelt dose og ca. 9 l/time etter gjentatt dosering. Halveringstiden i plasma i eliminasjonsfasen er ca. 1,3 timer etter gjentatt dosering én gang per døgn. Esomeprazol elimineres fullstendig fra plasma mellom hver dose. Ved dosering én gang daglig er det ingen tendens til akkumulering. Hovedmetabolittene av esomeprazol har ingen effekt på syresekresjonen. Ca. 80 % av oral dose utskilles som metabolitter i urinen, resten i fæces. Mindre enn 1 % av modersubstansen gjenfinnes i urin.

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetiske data for esomeprazol er undersøkt i doser opp til 40 mg b.i.d. AUC øker ved gjentatt dosering av esomeprazol. Økningen i AUC er doseavhengig og resulterer i en mer enn doseproposjonal økning i AUC etter gjentatt administrasjon. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes reduksjon i første passasje-metabolismen og systemisk clearance sannsynligvis på grunn av esomeprazol eller sulfonet metabolitten sin hemming av CYP2C19.

Spesielle pasientgrupper

Langsomme omsettere

Ca. $2,9 \pm 1,5$ % av befolkningen mangler funksjonelt CYP2C19 enzym og kalles langsomme metaboliserere ("poor metabolisers"). Hos disse individene metaboliseres esomeprazol sannsynligvis hovedsakelig via CYP3A4. Etter gjentatt dosering med esomeprazol 40mg én gang daglig, er gjennomsnittlig AUC ca. 100% høyere hos dårligere metaboliserere enn hos individer som har funksjonelt CYP2C19 enzym ("extensive metabolisers"). Gjennomsnittlig plasmakonsentrasjon økte med ca. 60%. Disse funnene har ingen betydning for doseringen av esomeprazol.

Kjønn

Etter en enkeltdose på 40 mg esomeprazol er gjennomsnittlig AUC ca. 30 % høyere hos kvinner enn hos menn. Det er ikke sett kjønnsforskjeller etter gjentatt dosering én gang daglig. 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 hemmes.

Arealet under plasmakonsentrasjonskurven dobles hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, på grunn av redusert metabolisme. Derfor bør en maksimumsdose på 20 mg ikke overskrides hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. 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 på 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 vesentlig endring i metabolismen hos eldre pasienter (71-80 år).

Pediatrisk populasjon

Ungdom 12-18 år:

Etter gjentatt dosering med 20 mg og 40 mg esomeprazol, var total eksponering (AUC) og tid til oppnådd maksimum plasmakonsentrasjon (t_{max}) hos 12-18 åringer tilsvarende som for voksne ved begge esomeprazoldoser.

Barn 1-11 år:

Etter gjentatt dosering med 10 mg esomeprazol, var total eksponering (AUC) ganske lik innenfor aldersgruppe fra 1-11 år, og denne eksponeringen var tilsvarende den eksponeringen man så ved 20 mg dose esomeprazol hos ungdom og voksne.

Gjentatt dosering av 20 mg esomeprazol ga høyere total eksponering (AUC) hos 6-11 åringer sammenlignet med samme dose hos ungdom og voksne.

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:

Karsinogenitetsstudier av racematet til rotte har vist forekomst av ECL-cellehyperplasi og ECL-celle-karsinoider. Disse forandringene er sett i sammenheng med de høye gastrin nivåene som oppstår sekundært til markant syresekresjonshemming hos rotte. Dette er observert etter langtidsbehandling av rotte med syresekresjonshemmere. Ingen nye eller uventede toksiske funn er observert hos unge rotter og hunder sammenlignet med voksne dyr etter administrasjon av esomeprazol i opptil 3 måneder.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Esomeprazol granulat:

Sukkerkuler

Etylcellulose

Magnesiumstearat

Povidon

Magnesiumoksid

Metakrylsyreetylakrylatkopolymer (1:1) dispersjon

Trietylsitrat

Glyserolmonostearat

Polysorbat 80

Talkum

Hjelpesstoff granulat:

Glukosemonohydrat

Xantangummi

Krysspovidon

Jernoksid, gult (E 172)

Hydroksypropylcellulose

Sitronsyremonohydrat (for justering av pH)

Silika, kolloidal vannfri

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år

Brukes innen 30 minutter etter utblanding.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Dosepose (som inneholder granulat): Laminat bestående av 3 lag: polyetylen tereftalat (PET), aluminium og polyetylen med lav tetthet (LDPE).

Eske som inneholder 28, 30, 32, 35, 37, 50 eller 56 doseposer.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

For pasienter med nasogastrisk sonde eller magesonde

1. For 10 mg dose, tøm innholdet av en 10 mg dosepose i 15 ml vann
2. For 20 mg dose, tøm innholdet av to 10 mg doseposer i 30 ml vann
3. Rør om
4. La det stå og tykne noen minutter
5. Rør på nytt
6. Trekk opp oppløsningen i en sprøyte
7. Injiser gjennom magesonden, French size 6 eller større, ned i magen i løpet av 30 minutter etter utblanding
8. Etterfyll sprøyten med 15 ml vann for en 10 mg dose og 30 ml for en 20 mg dose
9. Rist og skylle eventuelle rester av innholdet gjennom magesonden og ned i magen.

Ubrukt suspensjon bør destrueres.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Orifarm Generics A/S
Energivej 15
DK-5260 Odense S
Danmark
info@orifarm.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

20-13340

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 23. februar 2021
Dato for siste fornyelse:

10. OPPDATERINGSDATO

23.02.2021