1. LEGEMIDLETS NAVN

Nexium 20 mg enterotabletter
Nexium 40 mg enterotabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

20 mg: Hver enterotablett inneholder 22,3 mg esomeprazolmagnesiumtrihydrat tilsvarende 20 mg esomeprazol
40 mg: Hver enterotablett inneholder 44,5 mg esomeprazolmagnesiumtrihydrat tilsvarende 40 mg esomeprazol

Hjelpestoffer med kjent effekt
20 mg: Hver enterotablett inneholder 28 mg sukrose.
40 mg: Hver enterotablett inneholder 30 mg sukrose.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Enterotabletter.
20 mg: Lys rosa, avlang, bikonveks, filmdrasjert tablett inngravert 20 mg på den ene siden og A/EH på den andre siden.
40 mg: Rosa, avlang, konveks, filmdrasjert tablett inngravert 40 mg på den ene siden og A/EI på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Nexium tabletter er indisert hos voksne for:

Gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)
- behandling av erosiv refluksøsofagitt
- langtidsbehandling av pasienter med tilhelet øsofagitt for å forhindre tilbakefall
- symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom (GERD).

I kombinasjon med egnet antibakterielle regimer for eradikering av *Helicobacter pylori* og
- tilheling av *Helicobacter pylori*-assosierte duodenalsår og
- forebygging av tilbakevendende peptiske sår hos pasienter med *Helicobacter pylori*-relaterte sår.

Pasienter som trenger kontinuerlig NSAID-behandling
- Tilheling av NSAID-relaterte ventrikkelsår
- Forebyggende behandling mot NSAID-relatert ventrikkel- og duodenalsår hos risikopasienter

Forlenget behandling etter i.v. behandling, for å forebygge nye blødninger fra peptiske sår

Behandling av Zollinger-Ellisons syndrom

Nexium tabletter er indisert hos ungdom fra 12 år og eldre for:

Gastroøsofagal refluks-sykdom (GERD)
- behandling av erosiv refluksøsofagitt
- vedlikeholdsbehandling av pasienter med tilhelet øsofagitt for å hindre tilbakefall
- symptomatisk behandling av gastroøsofagal refluks-sykdom (GERD)

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne
Gastroøsofagal reflukssykdom(GERD):
- Behandling av erosiv refluksøsofagitt:

40 mg én gang daglig i 4 uker.
Behandling i ytterligere 4 uker anbefales til pasienter som ikke er symptomfrie eller der øsofagitt ikke er tilhelet.

- Langtidsbehandling av pasienter med tilhelet øsofagitt for å forhindre tilbakefall

20 mg én gang daglig.

- Symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)

20 mg én gang daglig til pasienter uten øsofagitt. Dersom symptomkontroll ikke oppnås etter 4 uker, bør pasienten undersøkes ytterligere. Symptomkontroll kan vedlikeholdes ved bruk av 20 mg én gang daglig. 20 mg én gang daglig gis ved behov. For pasienter på NSAID behandling med risiko for å utvikle ventrikkel- eller duodenalsår, anbefales ikke ved behov behandling for å oppnå symptomkontroll.

***Helicobacter Pylori* eradikering i kombinasjon med antibiotika ved ulcussykdom:**
- tilheling av duodenalsår som skyldes *Helicobacter pylori* og
- som profylakse for å hindre gjentatt ulcussykdom forårsaket av *Helicobacter pylori*

20 mg Nexium med 1 g amoksicillin og 500 mg klaritromycin, alle 2 ganger daglig i 7 dager.

Pasienter som trenger kontinuerlig NSAID behandling
- tilheling av NSAID-relaterte ventrikkelsår:

Normaldosen er 20 mg én gang daglig. Behandlingens varighet er 4-8 uker.

- forebyggende behandling mot NSAID relaterte ventrikkel- og duodenalsår hos risikopasienter:

20 mg én gang daglig.

Forlenget behandling etter i.v. behandling, for å forebygge nye blødninger fra peptiske sår
40 mg én gang daglig i 4 uker etter initial intravenøs forebygging av re-blødning etter magesår.

Behandling av Zollinger Ellisons syndrom
Anbefalt initial dose er Nexium 40 mg to ganger daglig. Dosen bør deretter justeres individuelt og behandlingen bør fortsette så lenge det er klinisk indisert. Tilgjengelige kliniske data viser at de fleste pasienter kan opprettholde sykdomskontroll med doser mellom 80 og 160 mg esomeprazol daglig. Doser over 80 mg daglig bør fordeles på 2 daglige doser.

Spesielle populasjoner

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

Nedsatt leverfunksjon
Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon. For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon bør en maksimumdose på 20 mg én gang daglig ikke overskrides (se pkt. 5.2.).

Eldre
Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrisk populasjon

Ungdom fra 12 år og eldre

Gastroøsofagal reflukssykdom(GERD):
- Behandling av erosiv refluksøsofagitt:

40 mg én gang daglig i 4 uker.
Behandling i ytterligere 4 uker anbefales til pasienter som ikke er symptomfrie eller der øsofagitt ikke er tilhelet.

- Langtidsbehandling av pasienter med tilhelet øsofagitt for å forhindre tilbakefall

20 mg én gang daglig.

- Symptomatisk behandling av gastroøsofagal reflukssykdom (GERD)

20 mg én gang daglig til pasienter uten øsofagitt. Dersom symptomkontroll ikke oppnås etter 4 uker, bør pasienten undersøkes ytterligere. Symptomkontroll kan vedlikeholdes ved bruk av 20 mg én gang daglig.

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 - 40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: Nexium 20 mg, amoksicillin 750 mg og klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvekt administreres samtidig to ganger daglig i én uke.
>40 kg	Kombinasjon med to antibiotika: Nexium 20 mg, amoksicillin 1 g og klaritromycin 500 mg administreres samtidig to ganger daglig i én uke.

Barn under 12 år
For informasjon om dosering for pasienter fra 1 til 11 år, henvises det til preparatomtalen for Nexium-doseposer.

Administrasjonsmåte
Tablettene bør svelges hele sammen med væske. Tablettene skal ikke tygges eller knuses. Alternativt kan tablettene løses i et halvt glass vann uten kullsyre. Det skal ikke brukes noen andre væsker da enterodrasjeringen kan oppløses. Vannet bør røres helt til tabletten er oppløst. Løsningen med granulat bør drikkes umiddelbart eller innen 30 minutter. Glasset bør skylles med et halvt glass vann og dette vannet drikkes. Granulatet bør ikke tygges eller knuses.

For pasienter som ikke kan svelge, kan tablettene løses i vann (uten kullsyre) og administreres via en magesonde. Det er viktig å teste at sprøyten og sonden som velges passer til slik bruk. For tilberedning og administrering se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor 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 Nexium kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

Langtidsbehandling
Pasienter på langtidsbehandling (spesielt de som er behandlet i mer enn ett år) bør kontrolleres regelmessig.

Behandling ved behov
Pasienter som tar preparatet ved behov, bør kontakte lege hvis symptomene endrer karakter.

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 claritromycin 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 lett økning i risiko for gastrointestinale infeksjoner som 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 protonpumpehemmere (PPI) som esomeprazol i minst tre 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 PPI med digoksin eller legemidler som forårsaker hypomagnesemi (f.eks. diuretika), bør helsepersonell vurdere å måle magnesiumnivåer før oppstart med PPI-behandling og periodisk under behandlingen.

Økning i risiko for brudd
Protonpumpehemmere, spesielt ved bruk i høye doser over lang tid (> 1 år) kan gi en liten økning i risiko for hofte-, håndledd- og ryggradsbrudd, hovedsakelig hos eldre personer eller i nærvær av andre kjente risikofaktorer. Observasjonsstudier tyder på at protonpumpehemmere kan øke den totale risikoen for brudd med 10-40 %. Noe av denne økningen kan være 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)
Protonpumpehemmere er forbundet med svært sjeldne tilfeller av SCLE. Hvis lesjoner oppstår, spesielt på soleksponerte overflater av huden, og hvis lesjonene er forbundet med artralgi, bør pasienten raskt oppsøke lege og seponering av Nexium bør vurderes. SCLE etter tidligere behandling med en protonpumpehemmer kan øke risikoen for SCLE ved bruk av andre protonpumpehemmere.

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

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

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

Pasienter bør informeres om tegn og symptomer på de alvorlige hudreaksjonene EM/SJS/TEN/DRESS, og bør umiddelbart ta kontakt med lege ved observasjon av slike tegn eller symptomer.

Esomeprazol bør umiddelbart seponeres ved observasjon av tegn og symptomer på alvorlige hudreaksjoner, og egnet behandling eller monitorering bør igangsettes ved behov.

Pasienter som opplever EM/SJS/TEN/DRESS ved bruk av esomeprazol, bør ikke bruke produktet igjen.

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

Natrium
Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som "natriumfritt".

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 protonpumpehemmere.

4.5 Interaksjoner med andre legemidler og andre former for interaksjoner

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 én 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 én gang daglig) 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 én gang daglig) 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 én gang daglig). Behandling med omeprazol 20 mg én gang daglig hadde ingen effekt på eksponering av darunavir (med ritonavir administrert samtidig) og amprenavir (med ritonavir administrert samtidig).
Behandling med esomeprazol 20 mg én gang daglig 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 PPI kan redusere eller øke absorpsjonen av legemidler med en magesyreavhengig absorpsjon. I likhet med andre legemidler som reduserer syrenivået i magesekken kan absorpsjon av 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 ti pasienter). Digoksintoksisitet 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 metabolisering av esomeprazol i leveren. 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 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 én gang daglig) økte C_{max} og AUC_{τ} for 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 esomeprazol og cisaprid hos friske frivillige resulterte i 32 % økning av plasmakonsentrasjonskurven (AUC), og en 31 % forlengelse av halveringstiden (t½) men ingen signifikant økning i maksimalt plasmanivå av cisaprid. Det ubetydelig forlengede QTc-intervallet som ble observert etter administrering av cisaprid alene, ble ikke ytterligere forlenget når cisaprid ble gitt i kombinasjon med esomeprazol (se også 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 peroralt, 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 personer var lik i begge produktgruppene klopidogrel og klopidogrel sammen med kombinasjonen (esomeprazol og 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
Amoksicillin og kinidin
Det er ikke vist at esomeprazol har noen klinisk relevante effekter på farmakokinetikken til amoksicillin eller kinidin.

Naproksen og rofekoksib
I korttidsstudier der man sammenlignet samtidig behandling av esomeprazol og enten naproksen eller rofekoksib, 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-hemmeren, klaritromycin (500 mg 2 ganger daglig) resulterte i en fordobling av AUC av esomeprazol. Samtidig behandling med esomeprazol og en kombinert hemmer av CYP2C19 og CYP3A4 kan føre til en fordobling av esomeprazol eksponering. CYP2C19- og CYP3A4-hemmeren vorikonazol økte AUC_{τ} av omeprazol med 280 %. Dosejustering av esomeprazol kreves normalt ikke i noen av disse tilfellene. Imidlertid bør dosejustering vurderes hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon og dersom langtidsbehandling er indisert.

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 for esomeprazol.

Pediatrisk populasjon
Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet
Kliniske data for bruk av Nexium 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 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 vanlig) 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 i kliniske studier av esomeprazol og etter markedsføringen. Ingen av bivirkningene viste å være doserelaterte.

Bivirkningene er klassifisert utfra hyppighet: svært vanlige ≥1/10; vanlige ≥1/100 til <1/10; mindre vanlige ≥1/1000 til <1/100; sjeldne ≥1/10 000 til <1/1000; svært sjeldne <1/10 000; ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

	Hyppighet	**Bivirkning**
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Sjeldne	Leukopeni, trombocytopeni
	Svært sjeldne	Agranulocytose, pancytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Sjeldne	Overfølsomhetsreaksjoner f.eks. feber, angioødem og anafylaktisk reaksjon/sjokk
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Mindre vanlige	Perifert ødem
	Sjeldne	Hyponatremi
	Frekvens 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)

	Hyppighet	Bivirkning
	Mindre vanlige	Munntørrhet
	Sjeldne	Stomatitt, gastrointestinal kandida
	Ikke kjent	Mikroskopisk kolitt
Sykdommer i lever og galleveier	Mindre vanlige	Økning i leverenzymer
	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	Alopeci, fotosensitivitet
	Svært sjeldne	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
	Ikke kjent	Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Brudd i hofte, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4)
	Sjeldne	Artralgi, myalgi
	Svært sjeldne	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Interstitial nefretitt; 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Det finnes svært begrenset erfaring med tilsiktet overdosering. Symptomer beskrevet i forbindelse med inntak av 280 mg var gastrointestinale symptomer og svakhetsfølelse. Enkeltdoser 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.

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 H+, K+ - 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. Ved 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 parameter for plasmakonsentrasjon, er det påvist et forhold mellom hemming av syresekresjon og eksponering.

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

Etter en ukes behandling med egnet antibiotika og esomeprazol 20 mg to ganger daglig, oppnådde man eradikasjon av *Helicobacter pylori* hos ca. 90 % av pasientene. Etter 1 ukes eradikeringsbehandling er det ikke behov for ytterligere monoterapi med antisekresjonsmidler for å oppnå tilheling av ulcus og bortfall av symptomer ved ukompliserte duodenalsår.

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

Ved behandling med antisekretoriske legemidler øker serumgastrin 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 litteraturrapporter tyder på at behandling med protonpumpehemmere bør stoppes mellom fem dager og to uker før måling av CgA. Dette for at CgA-nivåene som feilaktig kan være forhøyet som følge av behandling med PPI, skal få normalisert seg.

Økt antall ECL-celler som mulig kan assosieres med økte serum gastrinnivåer er observert hos både barn og voksne 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 protonpumpehemmere, øker forekomst i magesekken av bakterier som normalt finnes i mage/tarmkanalen. Behandling med protonpumpehemmere kan føre til en liten økt risiko for gastrointestinale infeksjoner med f.eks. *Salmonella* og *Campylobacter* og for sykehuspasienter, muligens også *Colstridium*.

Klinisk effekt og sikkerhet
I to studier med ranitidin som sammenligningsprepatat viste Nexium bedre effekt enn ranitidin ved tilheling av ventrikkelsår hos pasienter som bruker NSAID, inkludert COX-2 selektive NSAID.
I to studier der Nexium ble sammenlignet med placebo, viste Nexium bedre effekt enn placebo ved forebyggende behandling av NSAID-relaterte ventrikkel- og duodenalsår hos pasienter (eldre enn 60 år og/eller med tidligere sår) som bruker NSAID, inkludert COX-2 selektive NSAID.

Pediatrisk populasjon
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 én enkeltdose på 40 mg og øker til 89 % ved gjentatt dosering én gang per døgn. Tilsvarende verdier for 20 mg esomeprazol er hhv. 50 % og 68 %. Matinntak både forsinker og nedsetter absorpsjonen av esomeprazol, men dette influerer ikke 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 desmetylmetabolitter av esomeprazol. Den gjenværende delen er avhengig

av en annen spesifikk isoform, CYP3A4, som er ansvarlig for dannelse 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 engangsdose 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
Farmakokinetikk for esomeprazol er undersøkt ved doser opptil 40 mg 2 ganger daglig. AUC øker ved gjentatt dosering av esomeprazol. Økningen i AUC er doseavhengig og ikke-lineær etter gjentatt administrasjon. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes doseavhengig 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 ± 1,5 % av befolkningen mangler funksjonelt CYP2C19 enzym og kalles langsomme omsettere (”poor metabolisers”). Hos disse individene metaboliseres esomeprazol sannsynligvis hovedsakelig via CYP3A4. Etter gjentatt dosering med esomeprazol 40 mg 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 én 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 lett til moderat nedsatt leverfunksjon hemmes.
AUC dobles hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, på grunn av redusert metabolisering. 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.

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 utviklingstoksisitet. 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 gastriske forandringene er sett i sammenheng med de høye gastrinnivåer som oppstår sekundært til markant syresekresjonshemming hos rotter.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Glyserolmonostearat 40-55
Hydroksypropylcellulose
Hypromellose
Jernoksid (20 mg tabletter: rød-brun og gul; 40 mg tabletter: rød-brun;) (E 172)
Magnesiumstearat
Metakrylsyre etylacrylat kopolymer (1:1) dispersjon 30 %
Mikrokrystallinsk cellulose
Syntetisk paraffin
Makrogol
Polysorbat 80
Krysspovidon
Natriumstearylfumarat
Sukkerkuler (sukrose og maisstivelse)
Talkum
Titandioksid (E 171)
Trietylsitrat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år
Klimasoner III-IV:
Plastbokser - 2 år for 40 mg tabletter og 18 måneder for 20 mg tabletter.
Blisterpakninger i foldekartong og/eller kartong - 30 måneder.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ved høyst 30 °C.

Hold beholderen tett lukket (plastboks) for å beskytte mot fuktighet. Oppbevares i originalpakningen (blister) for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Tablettene er pakket i hvite polyetylenbokser med barnesikkert lokk inkludert tørremiddel eller i aluminiumsblister.

20 mg og 40 mg:
Plastboks med 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, eller 140 (5 x 28) tabletter.
Blisterpakning i foldekartong og/eller kartong med 3, 7, 7 x 1, 14, 15, 25x1 stk. 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98 stk., 100x1 og 140 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

<u>Administrering via magesonde</u>

1. Legg tabletten i en passende sprøyte og fyll sprøyten med ca. 25 ml vann og ca. 5 ml luft. For noen typer sonder er det nødvendig å bruke 50 ml vann for å hindre at pelletene tetter igjen sonden.
2. Rist umiddelbart sprøyten i ca. 2 minutter for å løse opp tabletten.
3. Hold sprøyten med spissen opp og sjekk at spissen ikke er tettet igjen.
4. Fest sprøyten til sonden mens spissen på sprøyten står opp.
5. Rist sprøyten og rett den med spissen ned. Injiser umiddelbart 5-10 ml i sonden. Snu sprøyten etter injeksjon og rist (sprøyten må holdes med spissen opp under risting for å unngå at spissen tettes).
6. Snu sprøyten med spissen ned og injiser umiddelbart ytterligere 5-10 ml i sonden. Gjenta denne prosedyren til sprøyten er tom.

7. Fyll sprøyten med 25 ml vann og 5 ml luft og gjenta trinn 5 dersom det er nødvendig å skylle ned sedimenterte rester i sprøyten. For enkelte typer sonder kan det være nødvendig å benytte 50 ml vann.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
D-52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

Nexium 20 mg: 00-1994, Nexium 40 mg: 00-1995

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 21 august 2000
Dato for siste fornyelse: 10 mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

16.09.2025