

1. LEGEMIDLETS NAVN

Nexium 40 mg pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder: esomeprazol 40 mg (som natriumsalt)

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt eller off –white porøs kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Nexium til injeksjon og infusjon er indisert hos voksne for:

- Gastrisk antisekretorisk behandling når oral behandling ikke er egnet:
 - Til pasienter med gastroøsofagal reflukssykdom (GERD) med øsofagitt og/eller alvorlige symptomer på refluks.
 - For tilheling av NSAID relaterte ventrikkelsår.
 - Forebyggende behandling mot NSAID-relatert ventrikkel- og duodenalsår hos risikopasienter.
- Forhindring av re-blødning hos pasienter etter terapeutisk endoskopi for akutt blødende mage- eller duodenalsår.

Nexium til injeksjon og infusjon er indisert hos barn og ungdom 1-18 år for:

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Voksne

Gastrisk antisekretorisk behandling når peroral behandling ikke er mulig

Pasienter som ikke kan benytte oral behandling kan behandles parenteralt med 20 – 40 mg én gang daglig. Pasienter med refluksøsofagitt bør behandles med 40 mg én gang daglig. Pasienter som behandles symptomatisk for reflukssykdom gis 20 mg én gang daglig. For tilheling av NSAID-relaterte ventrikkelsår er normaldosens 20 mg én gang daglig. Forebyggende behandling mot NSAID-relaterte ventrikkel-og duodenalsår hos risikopasienter er 20 mg én gang daglig. Normalt benyttes intravenøs behandling i en kort periode, og oral behandling innledes så snart som mulig.

Forhindring av re-blødning av mage og duodenalsår

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

Den parenterale behandlingsperioden skal etterfølges av peroral syresuppresjonsbehandling.

Administrasjonsmåte

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

Injeksjon

40 mg dose

5 ml ferdigblandet injeksjonsvæske (8 mg/ml) gis intravenøst i løpet av en periode på minst 3 minutter.

20 mg dose

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

Infusjon

40 mg dose

Ferdigblandet infusjonsvæske gis intravenøst i løpet av en periode på 10-30 minutter.

20 mg dose

Halvparten av den ferdigblandede infusjonsvæsken gis intravenøst i løpet av en periode på 10-30 minutter. Eventuell ubrukt oppløsning destrueres.

80 mg bolusdose

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

8 mg/time dosering

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

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

Gastroesofagal reflukssykdom: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild 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.)

Blødende sår: Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon. For pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, gis en initial bolusdose på 80 mg Nexium infusjonsvæske, mens det kan være tilstrekkelig med en etterfølgende dose på 4 mg/time kontinuerlig intravenøs infusjon i 71,5 timer (se pkt. 5.2.)

Eldre

Dosejustering er ikke nødvendig hos eldre.

Pediatrik populasjon

Dosering

Barn og ungdom 1-18 år

Gastrisk antisekretorisk behandling når oral administrasjon ikke er mulig

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

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

Anbefalte intravenøse doser med esomeprazol

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

Administrasjonsmåte

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

Injeksjon

40 mg dose

5 ml av den rekonstituert injeksjonsvæsken (8 mg/ml) bør gis ved en intravenøs injeksjon over en periode på minst 3 minutter.

20 mg dose

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

10 mg dose

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

Infusjon

40 mg dose

Den rekonstituert infusjonsvæsken bør gis ved en intravenøs infusjon over en periode på 10-30 minutter.

20 mg dose

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

10 mg dose

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

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Ved alarmsymptomer (som signifikant uventet vekttap, stadige brekninger, dysfagi, hematemese eller melenas), og når ulcus mistenkes eller er påvist, skal malignitet utelukkes, da Nexium kan maskere symptomene og forsinke diagnosen.

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 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 solesponerte 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 klopidoogrel og esomeprazol (se pkt. 4.5). Den kliniske betydningen av denne interaksjonen er usikker. Som en forsiktighetsregel bør samtidig bruk av esomeprazol og klopidoogrel frarådes.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs)

Alvorlige kutane bivirkninger (SCARs), slik som erythema multiforme (EM), Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), og legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS), som kan være livstruende, 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.

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 PPI-er. 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 legemidler slik som ketokonazol, itraconazol 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 legemiddelmonitorering av digoksin.

Legemidler som metaboliseres via CYP2C19

Esomeprazol inhiberer CYP2C19, det viktigste enzymet for metabolisme 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. Det har ikke vært gjennomført *in vivo* interaksjonsstudier med intravenøs høydosebehandling (80 mg + 8 mg/time). Effekten av esomeprazol på legemidler metabolisert av CYP2C19 kan være tydeligere ved slik behandling og pasientene bør derfor observeres nøye med hensyn til bivirkninger i løpet av 3-dagers perioden med intravenøs behandling.

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_r av vorikonazol 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 ($t_{1/2}$), men ingen

signifikant økning i maksimalt plasmanivå av cisaprid. Det ubetydelig forlengede QTc-intervallet som ble observert etter administrering av cisaprid alene, ble ikke ytterligere forlenget når cisaprid ble gitt i kombinasjon med esomeprazol.

Warfarin

I en klinisk studie er det vist at ved samtidig oral 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 personene 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

Amoksisillin og kinidin

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

Naproksen og rofecoksib

I korttidsstudier der man sammenlignet samtidig behandling av esomeprazol og enten naproksen eller rofecoksib, 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 oralt esomeprazol og CYP3A4 inhibitoren, 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 indisiert.

Legemidler som inducerer CYP2C19 og/eller CYP3A4

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

Pediatrik 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 vanlige) og synsforstyrrelser (mindre vanlige) 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 rapporterte eller mistenkt å være relaterte til Nexium i kliniske studier av esomeprazol oralt og intravenøst og etter lansering av oral esomeprazol.

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).

	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	Mindre vanlige	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

	Hyppighet	Bivirkning
	Svært sjeldne	Leversvikt, encefalopati hos pasienter med eksisterende leversykdom
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Reaksjoner på administrasjonsstedet *
	Mindre vanlige	Dermatitt, kløe, utslett, urtikaria
	Sjeldne	Alopeci, fotosensitivitet
	Svært sjeldne	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (TEN), legemiddelreaksjon med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)
	Ikke kjent	Subakutt kutan lupus erythematosus (se pkt. 4.4)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Mindre vanlige	Brudd i hofte, håndledd eller ryggrad (se pkt. 4.4)
	Sjeldne	Artralgi, myalgi
	Svært sjeldne	Muskelsvakhet
Sykdommer i nyre og urinveier	Svært sjeldne	Interstitial nefrititt; hos noen pasienter har nyresvikt blitt rapportert samtidig.
Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer	Svært sjeldne	Gynekomasti
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Sjeldne	Malaise, økt svetting

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

Isolerte tilfeller av irreversibel visuell svekkelse er rapportert hos kritisk syke pasienter som er behandlet med omeprazol (racematet) intravenøs injeksjon, spesielt ved høye doser. Man har ikke funnet sannsynlig sammenheng mellom nevnte virkning og bruk av omeprazol.

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.

Pediatrisk populasjon

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

4.9 Overdosering

Det finnes svært begrenset erfaring med tilsiktet overdosering. Symptomer beskrevet i forbindelse med inntak av oral dose på 280 mg var gastrointestinale symptomer og svakhetsfølelse. Orale enkeltdoser på 80 mg esomeprazol og intravenøse doser på 308 mg esomeprazol i løpet av 24 timer ga ingen spesielle effekter. Antidot er ikke kjent. Esomeprazol har høy proteinbinding, noe som vanskeliggjør dialyse. Behandling av overdose bør være symptomatisk og generelle støttende tiltak bør anvendes.

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 spesiell 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 sekretoriske kanalene i parietalcellen, der den hemmer enzymet K^+ , H^+ - ATPase – syrepumpen og hemmer både basalsekresjon og stimulert syreproduksjon.

Farmakodynamiske effekter

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

Ved å anvende AUC som surrogatparameter for plasmakonsentrasjon, er det vist relasjon mellom eksponering og hemming av syresekresjonen av oralt administrert esomeprazol.

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

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

I en randomisert, dobbel-blind, placebo-kontrollert klinisk studie, ble pasienter med endoskopisk bekreftet blødende magesår karakterisert som Forrest Ia, Ib, IIa eller IIb (henholdsvis 9 %, 43 %, 38 % og 10 %) randomisert til behandling med Nexium infusjonsvæske eller placebo. 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 midler 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 litteraturredvisninger 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 økt nivå av serumgastrin er observert hos både barn og voksne ved langtidsbehandling med oralt 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 av 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*.

Pediatrisk populasjon

I en placebokontrollert studie (98 pasienter i alderen 1-11 måneder) ble effekt og sikkerhet for pasienter med tegn og symptomer på GERD evaluert. Esomeprazol 1 mg/kg én gang daglig ble gitt oralt i 2 uker (åpen fase) og 80 pasienter ble inkludert for en utvidelse på 4 uker (dobbel-blind, behandling-seponeringsfase). Det var ingen signifikant forskjell mellom esomeprazol og placebo for det primære endepunktet som var tid til avslutning av studien på grunn av symptomforverring. I en placebokontrollert studie (52 pasienter med alder <1 måned) ble effekt og sikkerhet for pasienter med symptomer på GERD evaluert. Esomeprazol 0,5 mg/kg én gang daglig ble gitt oralt i minimum 10 dager. Det var ingen signifikant forskjell mellom esomeprazol og placebo med hensyn på det primære endepunktet, endring fra baselinjen i antall tilfeller av GERD-symptomer.

Resultatene fra pediatriske studier viste videre at 0,5 mg/kg og 1,0 mg/kg esomeprazol hos henholdsvis < 1 måned gamle og 1-11 måneder gamle barn reduserte den gjennomsnittlige andelen av tiden med intraøsofagal pH < 4.

Sikkerhetsprofilen syntes å være tilsvarende den som sees 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

Distribusjon

Distribusjonsvolum ved steady state hos friske personer er ca. 0,22 l/kg. Proteinbindingen av esomeprazol er 97 %.

Biotransformasjon

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

Eliminasjon

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

Total plasmaclearance er ca. 17 liter/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

AUC øker ved gjentatt dosering av esomeprazol. Økningen i AUC er doseavhengig og ikke-lineær etter gjentatt administrasjon. Denne tids- og doseavhengigheten skyldes reduksjon i første passasjemetabolismen og systemisk clearance sannsynligvis på grunn av esomeprazol eller sulfonmetabolitten sin hemming av CYP2C19.

Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon er ca. 13,6 mikromol/liter etter gjentatte intravenøse doser esomeprazol 40 mg. Gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon etter tilsvarende orale doser er ca. 4,6 mikromol/liter. Man har sett en mindre økning (ca. 30 %), i total eksponering ved intravenøs administrering, sammenlignet med oral administrering.

Det er en doselineær økning i AUC etter intravenøs administrering av esomeprazol som en 30-minutters infusjon (40 mg, 80 mg eller 120 mg) etterfulgt av en kontinuerlig infusjon (4 mg/time eller 8 mg/time) i 23,5 timer.

Spesielle pasientpopulasjoner

Langsomme omsettere

Ca. $2,9 \pm 1,5$ % 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 oralt 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 %. Tilsvarende forskjeller er sett ved intravenøs administrering av esomeprazol. Disse funnene har ingen betydning for doseringen av esomeprazol.

Kjønn

Etter en oral enkeltdose på 40 mg esomeprazol er gjennomsnittlig areal under plasmakonsentrasjonskurven ca. 30 % høyere hos kvinner enn hos menn. Det er ikke sett kjønnsforskjeller etter gjentatt dosering én gang daglig. Tilsvarende forskjeller er observert ved

intravenøs administrering av esomeprazol. Disse funnene har ingen betydning for doseringen av esomeprazol.

Nedsatt leverfunksjon

Det er mulig at metabolismen av esomeprazol hos pasienter med mild til moderat nedsatt leverfunksjon hemmes.

Arealet under plasmakonsentrasjonskurven doubles hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, på grunn av redusert metabolisme. Derfor bør en maksimumsdose på 20 mg ikke overskrides hos GØRS-pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. For pasienter med blødende sår og alvorlig nedsatt leverfunksjon kan en initial bolusdose på 80 mg etterfulgt av en maksimal kontinuerlig intravenøs infusjonsdose på 4mg/time i 71,5 timer være tilstrekkelig. Det er ikke noe som tyder på akkumulering av esomeprazol eller noen av hovedmetabolittene ved dosering én gang daglig.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført studier 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).

Pediatrik populasjon

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

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

Aldersgruppe	Dosegruppe	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, max}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 måned*	0,5 mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 måned *	1,0 mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 år	10 mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 år	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20 mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)

12-17 år	20 mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40 mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Voksne	20 mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40 mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

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

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske data indikerer ingen spesiell fare for mennesker basert på konvensjonelle studier av sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet, karsinogenitet eller reproduksjons- og utviklingstoksitet. Skadelige effekter er ikke observert i kliniske studier, men følgende effekter er sett hos dyr ved eksponeringsnivåer tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og er av mulig klinisk betydning:

I orale karsinogenitetsstudier på rotte med racematet er det observert forekomst av ECL-cellehyperplasi og ECL-celle-karsinoider. Disse forandringene i magesekken hos rotte er sett i sammenheng med et vedvarende og uttalt gastrinnivå som oppstår sekundært til markant syresekresjonshemming, og er observert etter langtidsbehandling av rotte med syresekresjonshemmere.

I det prekliniske utprøvningsprogrammet for esomeprazol intravenøs formulering var det ikke holdepunkter for vaso-irritasjon, men man observerte en svak vevsinflammatorisk reaksjon ved injeksjonsstedet etter subkutan (paravenøs) injeksjon (se pkt. 4.8).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

1 hetteglass inneholder:
Dinatriumedetat
Natriumhydroksid (til pH-justering)

6.2 Uforlikeligheter

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

6.3 Holdbarhet

2 år i alle klimasoner.

Holdbarhet etter rekonstitusjon

Fysisk/kjemisk holdbarhet av ferdig oppløsning er 12 timer ved 30 °C.

Av mikrobiologiske årsaker bør oppløsningen brukes umiddelbart.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

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

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

5 ml hetteglass laget av fargeløst borosilikatglass, type I. Bromobutylgummipropp, lateksfri. Hetten består av aluminium og plastikktopp av polypropylen.

Pakningsstørrelser: 1 hetteglass, 1 x 10 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

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

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

Injeksjon 40 mg

Injeksjonsvæsken (8 mg/ml) tilberedes ved at alt pulveret i hetteglasset oppløses i 5 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml til intravenøs bruk til esomeprazol 40 mg hetteglass.

Ferdigblandet injeksjonsvæske, oppløsning er klar og fargeløs til svakt gul.

Infusjon 40 mg

Infusjonsvæsken tilberedes ved at alt innholdet i ett hetteglass med esomeprazol 40 mg oppløses i 100 ml natriumkloridoppløsning 9 mg/ml til intravenøs bruk.

Infusjon 80 mg

Infusjonsløsningen tilberedes ved å løse innholdet i to hetteglass esomeprazol 40 mg i opptil 100 ml 0,9 % natriumkloridløsning til intravenøs bruk.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6

D-52078 Aachen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

03-2143

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. februar 2004
Dato for siste fornyelse: 10. mars 2010

10. OPPDATERINGSDATO

28.03.2023