

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nexium 10 mg kynni í skammtapoka fyrir magasýruþolna mixtúru, dreifa

2. INNIHALDSLÝSING

Hver skammtapoki inniheldur: 10 mg esomeprazol (sem magnesíumþríhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun

Hver skammtapoki inniheldur 6,8 mg af súkrósa og 2,8 g af glúkósa

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Kynni fyrir magasýruþolna mixtúru, dreifa

Ljósult fínkornótt kynni. Brúnleit kynni geta einnig sést.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nexium magasýruþolið mixtúrukynni er fyrst og fremst ætlað til meðferðar fyrir

Börn

Börn 1-11 ára

Bakflæðissjúkdómur í vélinda (Gastroesophageal Reflux Disease [GERD])

- Meðferð á sármyndandi bólgu vegna bakflæðis í vélinda sem hefur verið staðfest með speglun.
- Meðferð á einkennum bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD).

Börn eldri en 4 ára

Í samsetningu með sýklalyfjum til meðferðar á skeifugarnarsári af völdum *Helicobacter pylori*.

Fullorðnir og unglingar frá 12 ára aldri

Varðandi ábendingar fyrir sjúklinga 12 ára og eldri er vísað til samantektar um eiginleika lyfs fyrir Nexium magasýruþolnar töflur.

Nexium magasýruþolið mixtúrukynni má einnig nota handa sjúklingum sem eiga erfitt með að gleypa Nexium magasýruþolnar töflur.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Börn

Börn 1-11 ára með líkamsþyngd ≥ 10 kg

Bakflæðissjúkdómur í vélinda (GERD)

-Meðferð á sármyndandi bólgu vegna bakflæðis í vélinda sem staðfest hefur verið með speglun

- Þyngd ≥ 10 - <20 kg: 10 mg einu sinni á dag í 8 vikur.

- Þyngd ≥ 20 kg: 10 mg eða 20 mg einu sinni á dag í 8 vikur.

-Meðferð við einkennum bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD)

10 mg einu sinni á dag í allt að 8 vikur.

Skammtar yfir 1 mg/kg/dag hafa ekki verið rannsakaðir.

Börn eldri en 4 ára

*Meðferð á skeifugarnarsári af völdum *Helicobacter pylori**

Þegar valin er samsett meðferð skal hafa í huga opinberar, svæðisbundnar og staðbundnar leiðbeiningar um bakteríuónæmi, meðferðarlengd (yfirleitt 7 sólarhringar en stundum allt að 14 sólarhringar) og rétta notkun sýklalyfja.

Sérfræðingur skal hafa umsjón með meðferðinni.

Ráðlagðir skammtar:

Þyngd	Skammtar
< 30 kg	Samsett meðferð með tveimur sýklalyfjum: Nexium 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg líkamsþunga og clarithromycin 7.5 mg/kg líkamsþunga, öll gefin samtímis tvisvar á sólarhring í eina viku.
30 - 40 kg	Samsett meðferð með tveimur sýklalyfjum: Nexium 20 mg, amoxicillin 750 mg og clarithromycin 7,5 mg/kg líkamsþunga, öll gefin samtímis tvisvar á sólarhring í eina viku.
> 40 kg	Samsett meðferð með tveimur sýklalyfjum: Nexium 20 mg, amoxicillin 1 g og clarithromycin 500 mg, öll gefin samtímis tvisvar á sólarhring í eina viku.

Börn undir eins árs aldri

Ekki má nota Nexium handa börnum yngri en 1 árs vegna þess að reynsla er takmörkuð (sjá kafla 5.1).

Fullorðnir og unglingar ≥ 12 ára

Fyrir skammta handa sjúklingum 12 ára og eldri er vísað í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir Nexium magasýrupólur töflur.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Vegna takmarkaðrar reynslu hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, skal gæta varúðar við meðferð þeirra (sjá kafla 5.2).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrastarfsemi.

Hjá sjúklingum ≥ 12 ára með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er hámarksskammtur 20 mg af Nexium. Fyrir börn 1-11 ára með alvarlega skerta lifrarstarfsemi er hámarksskammtur 10 mg af Nexium (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að leiðrétta skammta hjá öldruðum.

Lyfjagjöf

10 mg skammtur: Tæmið innihald 10 mg poka í glas sem inniheldur 15 ml af vatni.

20 mg skammtur: Tæmið innihald tveggja 10 mg poka í glas sem inniheldur 30 ml af vatni.

Ekki skal nota kolsýrt vatn. Hrærið innihaldið þar til kyrnin hafa dreifst um lausnina og látið standa í nokkrar mínútur og þykkna. Hrærið aftur og drekkið innan 30 mínútna. Ekki má tryggja eða mylja kyrnin. Hreinsið glasið með 15 ml af vatni til að ná öllu innihaldinu.

Fyrir sjúklinga sem hafa magaslöngu í gegnum nef eða munn, sjá kafla 6.6 varðandi undirbúning og leiðbeiningar um gjöf lyfsins.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu, benzimidazolsamböndum eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Esomeprazol á ekki að nota með nelfinaviri (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ef einhver hættumerki eru til staðar (t.d. verulegt þyngdartap sem ekki er af ásetningi, endurtekin uppköst, kyngingartregða, blóðuppköst eða svartar hægðir) og þegar magasár er til staðar eða talið að svo sé, skal útiloka illkynja sjúkdóm, vegna þess að meðferð með Nexium getur dregið úr einkennum og seinkað sjúkdómsgreiningu.

Langvarandi notkun

Sjúklingar á langvarandi meðferð (sérstaklega ef meðferð varir lengur en í eitt ár) skulu vera undir reglulegu eftirliti. Langtímameðferð er ábending fyrir fullorðna og unglinga (frá 12 ára aldri, sjá kafla 4.1).

Meðferð eftir þörfum

Sjúklingum sem nota lyfið eftir þörfum skal leiðbeina um að hafa samband við lækinn ef eðli einkenna breytist. Notkun lyfsins eftir þörfum hefur ekki verið rannsökuð hjá börnum og því er ekki mælt með þeirri notkun hjá þessum sjúklingahópi.

Uppræting á *Helicobacter pylori*

Þegar esomeprazol er ávísað til upprætingar á *Helicobacter pylori* verður að hafa í huga hugsanlegar milliverkanir allra lyfjanna sem notuð eru í þriggja lyfja meðferðinni. Claritromycin er öflugur CYP3A4 hemill og því skal hafa í huga frábendingar og milliverkanir claritromycins þegar þriggja lyfja meðferð er notuð handa sjúklingum, sem nota önnur lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 eins og cisaprid.

Sýkingar í meltingarvegi

Meðferð með prótónpumpuþeðmum getur lítillega aukið hættu á sýkingum í meltingarvegi svo sem af völdum *Salmonella* og *Campylobacter* (sjá kafla 5.1).

Frásog B₁₂-vítamíns

Eins og öll sýrustillandi lyf getur esomeprazol dregið úr frásogi B₁₂-vítamíns (cýanókóbólamíns) vegna saltsýrskorts eða sýruþurrðar. Þetta skal hafa í huga hjá sjúklingum með minnkaðar birgðir eða áhættuþætti fyrir minnkuðu frásogi B₁₂-vítamíns við langtímameðferð.

Blóðmagnesiumlækkun

Greint hefur verið frá alvarlegri blóðmagnesiumlækkun hjá sjúklingum sem fengu prótónpumpuþemla eins og esomeprazol í að minnsta kosti þrjá mánuði, og í flestum tilvikum í ár. Alvarleg einkenni blóðmagnesiumlækkunar, eins og þreyta, kalkstjarfi (tetany), óráð, krampar, sundl og hjartsláttartruflanir frá sleglum, geta komið fram en þau geta verið hægkomin í byrjun og geta dulist. Hjá flestum sjúklingum batnaði blóðmagnesiumlækkunin eftir magnesíumgjöf og eftir stöðvun meðferðar með prótónpumpuþemlinum.

Íhuga skal að mæla magnesíummagn áður en meðferð með prótónpumpuþemli hefst og reglulega meðan á meðferð stendur, hjá sjúklingum sem búist er við að verði lengi á meðferð eða taka prótónpumpuþemla samhliða digoxíni eða lyfjum sem geta valdið blóðmagnesiumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum).

Hætta á beinbrotum

Prótónpumpuþemlar, sérstaklega ef notaðir í stórum skömmtum og í langan tíma (>1 ár), geta aukið lítillega hættuna á beinbrotum í mjöðm, úlnlið og hrygg, sérstaklega hjá öldruðum eða þegar aðrir áhættuþættir eru til staðar. Áhorfsrannsóknir gefa til kynna að prótónpumpuþemlar geti aukið heildarhættu á beinbrotum um 10-40%. Hluti aukningarinnar gæti verið vegna annarra áhættuþátta. Meðhöndla skal sjúklinga sem eru í hættu á að fá beinþynningu samkvæmt gildandi klínískum leiðbeiningum og þeir eiga að taka nægjanlegt magn af D-vítamíni og kalsíum.

Meðalbráður húðhelluroði (subacute cutaneous lupus erythematosus [SCLE])

Prótónpumpuþemlar tengjast mjög sjaldgæfum tilvikum um meðalbráðan húðhelluroða (SCLE). Komi meinsemd fram, einkum á svæðum sem eru útsett fyrir sólarljósi, og ef henni fylgir liðverkur, skal sjúklingurinn tafarlaust leita læknisáðstoðar og skal heilbrigðisstarfsmaðurinn íhuga að hætta meðferð með Nexium. Hafi meðalbráður húðhelluroði komið fram við fyrri meðferð með prótónpumpuþemli getur verið augin hættu á að meðalbráður húðhelluroði komi fram við meðferð með öðrum prótónpumpuþemlum.

Samhliðanotkun annarra lyfja

Samhliðanotkun esomeprazols og atazanavirs er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5). Ef samhliðanotkun atazanavirs og prótónpumpuþemils er óhjákvæmileg, er klínískt eftirlit ráðlagt ásamt því að stækka skal skammt atazanavirs í 400 mg með 100 mg af ritonaviri; ekki skal gefa stærri skammta af esomeprazoli en 20 mg.

Esomeprazol er CYP2C19 hemill. Við upphaf eða lok meðferðar með esomeprazoli, skal hafa í huga hugsanlega milliverkun lyfja sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C19. Milliverkun hefur sést milli clopidogrels og esomeprazols (sjá kafla 4.5). Klínískt mikilvægi þessarar milliverkunar er óljóst. Í varúðarskygni skal forðast samtímis notkun esomeprazols og clopidogrels.

Þegar esomeprazoli er ávísað til notkunar eftir þörfum, verður að hafa í huga áhrif milliverkana við önnur lyf, vegna sveiflu í plasmabéttni esomeprazols (sjá kafla 4.5).

Alvarlegar aukaverkanir í húð (SCARs)

Örsjaldan hefur verið greint frá alvarlegum aukaverkunum í húð (SCAR) í tengslum við meðferð með esomeprazoli, svo sem regnbogaroðasótt (EM), Stevens-Johnson heilkenni (SJS), eitrunardreplosi húðþekju (TEN) eða, lyfjaviðbrögðum með rauðkyrningafjöld og altækum einkennum (DRESS), sem geta verið lífshættuleg eða leitt til dauða.

Sjúklingar skulu fá ráðgjöf um teikn og einkenni alvarlegu húðviðbragðanna EM/SJS/TEN/DRESS og skulu leita tafarlaust til læknis þegar einhver teikn eða einkenni koma fram sem benda til slíkra viðbragða.

Hætta skal notkun esomeprazols tafarlaust ef fram koma teikn og einkenni alvarlegra húðviðbragða og veita skal viðbótar lækni meðferð / náð eftirlit eftir þörfum.

Ekki má hefja aftur meðferð með lyfinu hjá sjúklingum með EM/SJS/TEN/DRESS.

Súkrósi og glúkósi

Lyfið inniheldur súkrósa og glúkósa. Sjúklingar með frúktósaóþol, glúkósa-galaktósa vanfrásog eða súkrasa-ísómaltaþurrð, sem eru sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki taka lyfið. Þetta lyf getur verið skaðlegt fyrir tennur.

Áhrif á niðurstöður blóðrannsóknna

Hækkuð gildi Chromogranins A (CgA) geta haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaæxlum. Til að koma í veg fyrir þessi áhrif skal stöðva meðferð með esomeprazoli að minnsta kosti fimm dögum fyrir CgA mælingar (sjá kafla 5.1). Ef gildi CgA og gastríns hafa ekki lækkað aftur þannig að þau séu innan viðmiðunarbils við upphafsmælingu skal endurtaka mælingar 14 dögum eftir að meðferð með prótonpumpuhemlum er hætt.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Áhrif esomeprazols á lyfjahvörf annarra lyfja

Próteasahemlar

Greint hefur verið frá milliverkunum omeprazols og sumra próteasahemla. Klínískt mikilvægi og verkunarmáti þessara milliverkana er ekki alltaf þekkt. Hækkað sýrustig í maga meðan á omeprazoli meðferð stendur getur breytt frásogi próteasahemlanna. Einnig er hugsanlegt að milliverkunin sé af völdum hömlunar CYP 2C19.

Greint hefur verið frá minnkaðri þéttni atazanavirs og nelfinavirs í sermi við samhliða notkun með omeprazoli og er samhliðanotkun ekki ráðlögð. Samhliðanotkun omeprazols (40 mg einu sinni daglega) með atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi til verulegrar minnkunar á útsetningu fyrir atazanaviri (um 75% minnkun á AUC, C_{max} og C_{min}). Stækkun atazanavir skammtsins í 400 mg nægði ekki til að bæta upp áhrif omeprazols á útsetningu fyrir atazanaviri. Samhliðanotkun omeprazols (20 mg á sólarhring) og atazanavirs 400 mg/ritonavirs 100 mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli um það bil 30% minni útsetningu fyrir atazanaviri borið saman við útsetningu fyrir atazanaviri 300 mg/ritonaviri 100 mg á sólarhring án omeprazols 20 mg á sólarhring. Samhliðanotkun omeprazols (40 mg á sólarhring) minnkaði meðal AUC og lækkaði C_{max} og C_{min} fyrir nelfinavir um 36-39% og minnkaði meðal AUC og lækkaði C_{max} og C_{min} fyrir lyfjafræðilega virka umbrotsefnið M8 um 75-92%. Vegna svipaðra lyfhrifa og lyfjahvarfa omeprazols og esomeprazols, er samhliðanotkun esomeprazols og atazanavirs ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4) og frábending er fyrir samhliðanotkun esomeprazols og nelfinavirs (sjá kafla 4.3).

Fyrir saquinavir (samhliða ritonaviri) hefur verið greint frá aukinni þéttni í sermi (80-100%) meðan á samhliðameðferð með omeprazoli stendur (40 mg á sólarhring). Meðferð með omeprazoli 20 mg á sólarhring hafði engin áhrif á útsetningu fyrir darunaviri (samhliða ritonaviri) og amprenaviri (samhliða ritonaviri). Meðferð með esomeprazoli 20 mg á sólarhring hafði engin áhrif á útsetningu fyrir amprenaviri (með og án ritonaviri). Meðferð með omeprazoli 40 mg á sólarhring hafði engin áhrif á útsetningu fyrir lopinaviri (með ritonaviri samhliða).

Metótrexat

Hjá sumum sjúklingum hefur verið greint frá hækkun metótrexats þéttni þegar það var gefið samhliða prótonpumpuhemlum. Þegar gefnir eru stórir skammtar af metótrexati getur verið nauðsynlegt að stöðva meðferð með esomeprazoli tímabundið.

Tacrolimus

Greint hefur verið frá hækkun á sermisþéttni tacrolimus við samhliða gjöf esomeprazols. Auka skal eftirlit með þéttni tacrolimus sem og nýrnastarfsemi (kreatínín-úthreinsun) og leiðrétta tacrolimus skammta eftir þörfum.

Lyf með pH háð frásog

Magasýrubæling við meðferð með esomeprazoli og öðrum prótonpumpuhemlum getur minnkað eða aukið frásog þeirra lyfja vegna þess að frásogið er háð sýrustigi magans. Eins og við á um önnur lyf

sem draga úr sýrumagni í maga, getur frásög lyfja eins og ketoconazols, itraconazols og erlotinibs minnkað og frásög digoxins getur aukist meðan á meðferð með esomeprazoli stendur. Samhliðameðferð með omeprazoli (20 mg á sólarhring) og digoxini hjá heilbrigðum einstaklingum jók aðgengi digoxins um 10% (allt að 30% hjá tveimur af tíu einstaklingunum). Mjög sjaldan hefur verið greint frá digoxin eitrun. Hins vegar skal gæta varúðar ef esomeprazol er gefið öldruðum sjúklingum í stórum skömmtum. Auka skal þá eftirlit með meðferðaráhrifum digoxins.

Lyfumbrotin af CYP2C19

Esomeprazol hamlar CYP2C19, sem er aðalumbrotsensím esomeprazols. Þegar esomeprazol er notað ásamt lyfjum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19, eins og diazepami, citaloprami, imipramini, clomipramini, fenýtóini o.s.frv., getur það valdið aukinni plasmabéttni þessara lyfja þannig að minnka þurfi skammta. Þetta skal hafa í huga, sérstaklega þegar esomeprazoli er ávísað til notkunar eftir þörfum.

Diazepam

Samhliðanotkun 30 mg af esomeprazoli olli 45% minnkun á úthreinsun diazepams sem er CYP2C19 hvarfefni.

Fenýtóín

Við samhliðanotkun 40 mg af esomeprazoli jókst lægsta plasmabéttni fenýtóíns um 13% hjá flogaveikum sjúklingum. Ráðlagt er að fylgjast með plasmabéttni fenýtóíns þegar meðferð með esomeprazoli hefst eða henni er hætt.

Voriconazol

Omeprazol (40 mg einu sinni daglega) jók C_{max} fyrir voriconazol (hvarfefni CYP2C19) um 15% og AUC_{τ} fyrir voriconazol um 41%.

Cilostazol

Omeprazol, sem og esomeprazol, er hemill á CYP2C19. Omeprazol, gefið heilbrigðum einstaklingum í 40 mg skömmtum í víxlrannsókn, jók C_{max} fyrir cilostazol um 18% og AUC fyrir cilostazol um 26%, og C_{max} og AUC fyrir eitt af virku umbrotsefnunum um 29% og 69%, talið í sömu röð.

Cisaprid

Hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum leiddi samhliðanotkun 40 mg af esomeprazoli til 32% aukningar á flatarmáli undir plasmabéttni-tíma ferli (AUC) og helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) lengdist um 31% en engin marktæk hækkun varð á hámarksplasmabéttni cisaprids. Örlítill lenging á QTc bili, sem kom í ljós eftir notkun á cisapridi einu og sér, lengdist ekki frekar þegar cisaprid var notað ásamt esomeprazoli (sjá kafla 4.4).

Warfarin

Klínísk rannsókn sýndi að við samhliðanotkun 40 mg af esomeprazoli hjá sjúklingum sem fengu meðferð með warfarini var storknunartíminn innan viðunandi marka. Samt sem áður hafa verið skráð einstök tilvik eftir markaðssetningu lyfsins þar sem klínískt marktæk hækkun hefur orðið á INR (International Normalized Ratio) við samhliðameðferð. Mælt er með eftirliti við upphaf og lok samhliðameðferðar með esomeprazoli á meðan meðferð með warfarini eða öðrum coumarin afleiðum stendur.

Clopidogrel

Niðurstöður rannsókna hjá heilbrigðum einstaklingum hafa sýnt lyfjahvarfa/lyfhrifamilliverkun milli clopidogrels (300 mg hleðsluskammtur/75 mg daglegur viðhaldsskammtur) og esomeprazols (40 mg til inntöku daglega) sem veldur minnkaðri útsetningu fyrir virka umbrotsefni clopidogrels um að meðaltali 40% og leiðir til að meðaltali 14% minni hámarkshömlunar (ADP virkjaðrar) á samloðun blóðflagna.

Þegar clopidogrel var gefið ásamt föstum samsettum skammti af esomeprazoli 20 mg + asetýlsalisýlsýru 81 mg, samanborið við notkun clopidogrels eingöngu, í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum minnkaði útsetning fyrir virka umbrotsefni clopidogrels um tæplega 40%. Hins vegar var hámarkshömlun á (ADP virkjaða) samloðun blóðflagna hjá þessum einstaklingum sú sama í

hópnum sem fékk clopidogrel og í hópnum sem fékk clopidogrel + samsettan skammt (esomeprazol + asetýlsalisýlsýra).

Ósamkvæmar upplýsingar varðandi klínískt mikilvægi lyfjahvarfa/lyfhrifamiliverkunar esomeprazols, með tilliti til alvarlegra sjúkdómstilvika tengdum hjarta- og æðakerfi, hafa komið fram í bæði áhorfsrannsóknum og klínískum rannsóknum. Í varúðarskyni skal forðast samhliðanotkun clopidogrels.

*Rannsókuð lyf með engar klínískt mikilvægar milliverkanir
Amoxicillin og kinidin*

Sýnt hefur verið fram á að esomeprazol hefur ekki klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf amoxicillins eða kinidins.

Naproxen eða rofecoxib

Í rannsóknum, sem stóðu yfir í skamman tíma, þar sem metin var samhliðanotkun esomeprazols og annað hvort naproxens eða rofecoxib, komu ekki fram neinar milliverkanir á lyfjahvörfum sem höfðu klíníska þýðingu.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf esomeprazols

Lyf sem hamla CYP2C19 og/eða CYP3A4

Esomeprazol er umbrotið fyrir tilstilli CYP2C19 og CYP3A4. Samhliðanotkun esomeprazols og CYP3A4 hemils, claritromycins (500 mg tvisvar sinnum á dag), olli tvöföldun á þéttni (AUC) esomeprazols. Samhliðanotkun esomeprazols og samsetts CYP2C19 og CYP3A4 hemils getur valdið meira en tvöföldun á útsetningu esomeprazols. Voriconazol sem er CYP2C19 og CYP3A4 hemill jók AUC_τ fyrir omeprazol um 280%. Yfirleitt þarf ekki að breyta skammti esomeprazols í hvorugu þessara tilvika. Þó á að hafa í huga að breyta skammtinum handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi og ef um langtíma meðferð er að ræða. Langtíma meðferð er ábending fyrir fullorðna og unglunga (frá 12 ára aldri, sjá kafla 4.1).

Lyf sem virkja CYP2C19 og/eða CYP3A4

Lyf sem vitað er að virkja CYP2C19 eða CYP3A4 eða bæði (eins og t.d. rifampicin og jóhannesarjurt) geta hugsanlega valdið lækkaðri þéttni esomeprazols í sermi með því að auka umbrot esomeprazols.

Börn

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Meðganga

Klínísk gögn um notkun Nexium á meðgöngu eru ófullnægjandi. Upplýsingar úr faraldsfræðilegum rannsóknum á notkun blöndu beggja handhverfa omeprazols hjá fjölda þungaðra kvenna, benda til þess að lyfið valdi hvorki fósturskemmdum né hafi eiturvekanir á fóstur.

Dýrarannsóknir á esomeprazoli benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra verkana hvað varðar þroskun fósturvísis/fósturs. Dýrarannsóknir á blöndu beggja handhverfanna benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra verkana hvað varðar meðgöngu, fæðingu og þroska afkvæmis eftir fæðingu.

Gæta skal varúðar við notkun lyfsins handa þunguðum konum.

Allnokkrar upplýsingar liggja fyrir um notkun lyfsins á meðgöngu (300-1.000 þunganir) og þær benda til þess að esomeprazol valdi hvorki vansköpun né eiturvekunum á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa á æxlun (sjá kafla 5.3).

Brjóstgjöf

Ekki er vitað hvort esomeprazol skilst út í brjóstamjólk. Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar um áhrif esomeprazols á nýbura/börn sem eru á brjósti. Ekki má nota esomeprazol handa konum með barn á brjósti.

Frjósemi

Í dýrarannsóknunum á blöndu beggja handhverfa omeprazols, til inntöku, komu ekki fram áhrif á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Nexium hefur engin eða óveruleg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Greint hefur verið frá aukaverkunum eins og sundli (sjaldgæft) og þokusjón (mjög sjaldgæft) (sjá kafla 4.8). Sjúklingar skulu ekki aka eða nota vélar ef þeir finna fyrir slíkum aukaverkunum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Höfuðverkur, kviðverkir, niðurgangur og ógleði eru meðal algengustu aukaverkana sem komið hafa fram í klínískum rannsóknum (og einnig frá því eftir markaðssetningu). Að auki er öryggi svipað fyrir mismunandi lyfjaform, ábendingar, aldurshópa og sjúklingaþýði. Ekki hefur verið borið kennsl á skammtaháðar aukaverkanir.

Aukaverkanir settar upp í töflu

Í klínískum rannsóknum á esomeprazoli og eftir markaðssetningu hafa eftirtaldar aukaverkanir komið fram eða voru taldar líklegar. Engar þeirra eru háðar skammti. Aukaverkanirnar eru flokkaðar eftir tíðni: mjög algengar $\geq 1/10$, algengar $\geq 1/100$ til $< 1/10$; sjaldgæfar $\geq 1/1.000$ til $< 1/100$; mjög sjaldgæfar $\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$; koma örsjaldan fyrir $< 1/10.000$ tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Blóð og eitlar	Mjög sjaldgæfar	Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð
	Koma örsjaldan fyrir	Kyrningahrap, blóðfrumnafæð
Ónæmiskerfi	Mjög sjaldgæfar	Ofnæmisviðbrögð t.d. hiti, ofnæmisbjúgur og bráðafnæmisviðbrögð/-lost
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Bjúgur í útlimum
	Mjög sjaldgæfar	Blóðnatríumlækkun
	Tíðni ekki þekkt	Blóðmagnesiúmlækkun (sjá kafla 4.4), alvarleg blóðmagnesiúmlækkun getur tengst blóðkalsíumlækkun. Blóðmagnesiúmlækkun getur einnig tengst blóðkalíumlækkun.
Geðræn vandamál	Sjaldgæfar	Svefnleysi
	Mjög sjaldgæfar	Æsingur, ruglun, þunglyndi
	Koma örsjaldan fyrir	Árásargirni, ofskynjanir
Taugakerfi	Algengar	Höfuðverkur
	Sjaldgæfar	Sundl, náladofi, svefnhöfði
	Mjög sjaldgæfar	Truflanir á bragðskyni
Augu	Mjög sjaldgæfar	Þokusjón
Eyru og völundarhús	Sjaldgæfar	Svimi
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Mjög sjaldgæfar	Berkjukrampi

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Meltingarfæri	Algengar	Kviðverkir, hægðatregða, niðurgangur, uppþemba, ógleði/uppköst, kirtilsepar (góðkynja) í magabotni
	Sjaldgæfar	Munnþurrkur
	Mjög sjaldgæfar	Munnbólga, candidasýking í maga og þörmum
	Tíðni ekki þekkt	Smásæ ristilbólga
Lifur og gall	Sjaldgæfar	Hækkuð lifrarensím
	Mjög sjaldgæfar	Lifrabólga með eða án gulu
	Koma örsjaldan fyrir	Lifrabilun, heilakvilli hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm
Húð og undirhúð	Sjaldgæfar	Húðbólga, kláði, útbrot, ofsakláði
	Mjög sjaldgæfar	Hármissir, ljósnæmi
	Koma örsjaldan fyrir	Regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos (toxic epidermal necrolysis (TEN)), lyfjaviðbrögð með rauðkyrningafjölgun og altækum einkennum (DRESS)
	Tíðni ekki þekkt	Meðalbráður húðhelluroði (sjá kafla 4.4)
Stoðkerfi og stoðvefur	Sjaldgæfar	Beinbrot í mjöðm, úlnlið eða hrygg (sjá kafla 4.4)
	Mjög sjaldgæfar	Liðverkur, vöðvaverkur
	Koma örsjaldan fyrir	Máttleysi í vöðvum
Nýru og þvaggfæri	Koma örsjaldan fyrir	Millivefsbólga nýra, hjá sumum sjúklingum hefur verið greint frá nýrnabilun samhliða.
Æxlunarfæri og brjóst	Koma örsjaldan fyrir	Brjóstastækkun hjá körlum
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög sjaldgæfar	Lasleiki, aukin svitamyndun

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtnun

Hingað til liggur takmörkuð reynsla fyrir hvað varðar ofskömmtnun af yfirlögðu ráði. Einkennin sem lýst var í tengslum við 280 mg skammt voru einkenni frá meltingarvegi og slappleiki. Stakir 80 mg skammtar af esomeprazoli höfðu lítil áhrif. Ekkert sértækt mótefni er þekkt. Esomeprazol er mikið próteinbundið í plasma og þess vegna er ekki auðvelt að fjarlægja það með skilun. Eins og við á um alla ofskömmtnun, skal veita meðferð í samræmi við einkenni og almennar stuðningsaðgerðir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sýrutengdum sjúkdómum, prótónpumpuhamlar
ATC-flokkun: A 02 BC 05.

Esomeprazol er S-handhverfa omeprazols og dregur úr seytingu magasýru og er verkunarháttur mjög sértækur. Það hamlar sértækt sýrupumpuna í parietal frumum. Bæði R- og S-handhverfur omeprazols hafa svipuð lyfhrif.

Verkunarháttur

Esomeprazol er veikur basi og aukast þéttni þess og umbrot í virkt efni í mjög súru umhverfi seytingarganga (secretory canaliculi) parietal frumna, þar sem það hamlar ensímið H^+K^+ -ATPasa – sýrupumpuna og hamlar bæði grunn og örvaða sýruseytingu.

Lyfhrif

Eftir inntöku á 20 mg eða 40 mg af esomeprazoli hefst verkun innan 1 klst. Eftir endurtekna notkun 20 mg af esomeprazoli einu sinni á sólarhring í fimm daga, lækkaði meðal hámarkssýruseyting eftir pentagastrín örvun um 90%, mælt 6-7 klst. eftir inntöku á fimmta degi.

Eftir fimm daga notkun 20 mg eða 40 mg af esomeprazoli til inntöku, hélst sýrustig innan maga yfir 4 í 13 klst. og 17 klst. að meðaltali á 24 klst. tímabili, talið í sömu röð, hjá sjúklingum með einkenni GERD. Hlutfall sjúklinga þar sem sýrustig í maga hélst yfir 4 eftir inntöku á 20 mg af esomeprazoli í a.m.k. 8 klst. var 76% , í a.m.k. 12 klst. 54% og í a.m.k. 16 klst. 24%.

Samsvarandi hlutfall eftir inntöku á 40 mg af esomeprazoli var 97%, 92% og 56%.

Þegar AUC er notað sem staðgengilsbreyta (surrogate parameter) fyrir plasmabéttni, hefur verið sýnt fram á tengsl milli hömlunar á sýruseytingu og þéttni (exposure).

Hjððnun bólgu í vélinda vegna bakflæðis kom fram hjá um 78% sjúklinga með 40 mg af esomeprazoli eftir fjórar vikur og hjá um 93% eftir átta vikur.

Meðan á meðferð stendur með lyfjum sem hindra seytingu eykst magn gastríns í sermi sem viðbrögð við minnkaðri seytingu á magasýrum. Gildi CgA hækka einnig vegna minnkaðrar magasýru. Hækkað gildi CgA getur haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaæxlum.

Aðgengileg birt sönnunargögn benda til þess að hætta skuli notkun prótónpumpuhamla fimm dögum til tveimur vikum fyrir CgA mælingar. Það er til þess að gefa CgA gildum, sem geta verið hækkuð vegna meðferðar með prótónpumpuhamlum, tíma til að lækka aftur svo þau verði innan viðmiðunarbils.

Aukinn fjöldi ECL frumna sem hugsanlega tengist aukinni þéttni gastríns í sermi, hefur komið fram bæði hjá börnum og fullorðnum við langvarandi meðferð með esomeprazoli. Ekki er talið að þetta hafi klíniska þýðingu.

Við langvarandi meðferð með lyfjum sem hamla sýruseytingu, hefur verið greint frá þó nokkuð aukinni tíðni blaðra á magakirtlum. Þessar breytingar eru lífeðlisfræðilegar afleiðingar af umtalsverðri hömlun á sýruseytingu, eru góðkynja og virðast ganga til baka.

Minna sýrumagn í maga af einhverjum orsökum, þ.m.t. prótónpumpuhamlum, eykur fjölda baktería sem venjulega er til staðar í meltingarfærum. Meðferð með prótónpumpuhamlum getur leitt til lítilla aukinnar hættu á sýkingu í meltingarfærum t.d af völdum *Salmonella* og *Campylobacter* og hugsanlega einnig *Clostridium* hjá sjúklingum sem dveljast á sjúkrahúsi.

Börn

Bakflæðissjúkdómur í vélinda (GERD) hjá börnum – 1-11 ára

Í fjölsetra rannsókn með samhliða hópum (parallel-group study) fengu 109 sjúklingar með bakflæðissjúkdóm í vélinda, sem staðfestur hafði verið með speglun (1-11 ára), meðferð með Nexium einu sinni á dag í allt að 8 vikur til að meta öryggi og þolanleika lyfsins. Skammtastærð fór eftir þyngd eins og hér segir:

Þyngd <20 kg: meðferð með 5 mg eða 10 mg af esomeprazoli einu sinni á dag.

Þyngd ≥ 20 kg: meðferð með 10 mg eða 20 mg af esomeprazoli einu sinni á dag.

Sjúklingar voru metnir með speglun hvort sármyndandi bakflæðissjúkdómur í vélinda væri til staðar eða ekki. Fimmtíu og þrír sjúklingar höfðu sármyndandi bakflæðissjúkdóm í vélinda í upphafi. Af þeim 45 sjúklingum sem komu aftur í speglun höfðu 42 (93,3%) fengið fullan bata (88,9 %) eða batnað (4,4 %) á þessum 8 vikum.

Bakflæðissjúkdómur í vélinda (GERD) hjá börnum – 0 til 11 mánaða

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu (hjá 98 sjúklingum á aldrinum 1 til 11 mánaða) voru verkun og öryggi hjá sjúklingum með einkenni bakflæðissjúkdóms í vélinda metin. Esomeprazol 1 mg/kg var gefið einu sinni á sólarhring í 2 vikur (opinn fasi), og 80 sjúklingar voru í rannsókninni í 4 vikur til viðbótar (tvíblindur, meðferðarlokafasi). Enginn marktækur munur var á esomeprazoli og lyfleysu hvað varðar aðalendapunkt, sem var stöðvun meðferðar vegna versnunar einkenna.

Í samanburðarrannsókn með lyfleysu (hjá 52 sjúklingum < 1 mánaðar að aldri) voru verkun og öryggi hjá sjúklingum með einkenni bakflæðissjúkdóms í vélinda metin. Esomeprazol 0,5 mg/kg var gefið einu sinni á sólarhring í að minnsta kosti 10 daga. Enginn marktækur munur var á esomeprazoli og lyfleysu hvað varðar aðalendapunkt, sem var breyting frá upphafsgildum í fjölda tilvika af einkennum bakflæðissjúkdóms í vélinda.

Niðurstöður rannsókna á börnum sýndu einnig fram á að 0,5 mg/kg og 1,0 mg/kg af esomeprazoli, hjá < 1 mánaðar gömlum börnum annars vegar og börnum á aldrinum 1 til 11 mánaða hins vegar, minnkaði meðalprósentshlutfall þess tíma þegar sýrustig í vélinda var lægra en 4.

Öryggi er sambærilegt við það sem sést hjá fullorðnum.

Börn

Í rannsókn hjá börnum með bakflæðissjúkdóm í vélinda (á aldrinum <1 til 17 ára) sem voru á langtíma meðferð með prótonpumpuhemlum, kom minni háttar ECL frumufjölgun fram hjá 61% barnanna, sem hafði ekki þekkta klíniska þýðingu og engin merki um magavísun (atrophic gastritis) og silfurfrumaæxli (carcinoid tumor) komu fram.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Esomeprazol er ekki sýrustöðugt og þess vegna er það gefið til inntöku sem sýruhjúpkyni. Umbreyting í R-handhverfu er óveruleg *in-vivo*. Esomeprazol frásogast hratt, hámarksþéttni í plasma næst um 1-2 klst. eftir skammt. Nýting er 64% eftir stakan 40 mg skammt og eykst í 89% eftir endurtekna skammta einu sinni á sólarhring. Samsvarandi gildi fyrir 20 mg esomeprazol eru 50% og 68%, talið í sömu röð. Fæðuneysla bæði seinkar og dregur úr frásogi esomeprazols enda þótt það hafi engin marktæk áhrif á verkun esomeprazols á sýrustig magans.

Dreifing

Dreifingarrúmmál við jafnvægi hjá heilbrigðum einstaklingum er um 0,22 l/kg líkamsþunga. Esomeprazol er 97% próteinbundið í plasma.

Umbrot

Esomeprazol er algjörlega umbrotið fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins (CYP).

Aðalumbrot lyfsins eru háð hinu fjölförma CYP2C19, sem veldur myndun hýdroxý- og desmetýlumbrotsefna esomeprazols. Önnur umbrot eru háð öðru sérhæfðu ísóensími, CYP3A4, sem veldur myndun esomeprazolsúlfóns, aðalumbrotsefnis lyfsins í plasma.

Brotthvarf

Breytur hér á eftir endurspegla aðallega lyfjahvörf hjá einstaklingum með virkt CYP2C19 ensím og eru þar af leiðandi með hröð umbrot.

Heildar plasmaúthreinsun er um 17 l/klst. eftir stakan skammt og um 9 l/klst. eftir endurtekna notkun. Brotthvarfshelmingunartími í plasma er um 1,3 klst. eftir endurtekna skammta einu sinni á sólarhring. Brotthvarf esomeprazols úr plasma er algjört á milli skammta og engin tilhneiging er til uppsöfnunar við notkun einu sinni á sólarhring. Aðalumbrotsefni esomeprazols hafa engin áhrif á magasýruseytingu. Næstum 80% af innteknum skammti af esomeprazoli skilst út á formi umbrotsefna í þvagi, afgangur skilst út með hægðum. Minna en 1% af lyfinu finnst á óbreyttu formi í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahvörf esomeprazols hafa verið rannsökuð fyrir skammta sem eru allt að 40 mg tvisvar sinnum á sólarhring. Flatarmál undir plasmabéttni-tíma ferli eykst við endurtekna notkun á esomeprazoli. Aukningin er skammtaháð og veldur stækkun á AUC sem er meiri en í réttu hlutfalli við skammtinn eftir endurtekna skömmtun. Þessi tíma- og skammtaháða aukning er vegna minni umbrota við fyrstu hringrás um lifur og minni almennrar úthreinsunar, sennilega vegna hömlunar á CYP2C19 ensími af völdum esomeprazols og/eða súlfón umbrotsefnis þess.

Sérstakir sjúklingahópar

Slakir umbrjótar

Um $2,9 \pm 1,5\%$ sjúklinga skortir virkt CYP2C19 ensím sem hægir á umbrotum hjá þeim. Hjá þessum einstaklingum eru umbrot esomeprazols líklega aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Eftir endurtekna notkun 40 mg af esomeprazoli einu sinni á sólarhring, er flatarmál undir plasmabéttni-tíma ferli að meðaltali um 100% stærra hjá þeim sem eru slakir umbrjótar samanborið við þá sem eru með virkt CYP2C19 ensím (hraðir umbrjótar). Meðal hámarksplasmabéttni jókst um það bil 60%. Þetta hefur þó engin áhrif á skömmtun esomeprazols.

Kyn

Í kjölfar staks 40 mg skammts af esomeprazoli er flatarmál undir plasmabéttni-tíma ferli að meðaltali um 30% stærra hjá konum en körlum. Enginn munur á milli kynja sést eftir endurtekna notkun einu sinni á dag. Þetta hefur engin áhrif á skömmtun esomeprazols.

Skert lifrarstarfsemi

Umbrot esomeprazols geta verið skert hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifrarstarfsemi. Umbrotshraði er minni hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi, sem veldur tvöföldun á flatarmáli undir plasmabéttni-tíma ferli esomeprazols. Þess vegna á ekki að nota meira en 20 mg handa sjúklingum með alvarlega vanstarfsemi. Hvorki esomeprazol né umbrotsefni þess hafa tilhneigingu til uppsöfnunar við notkun einu sinni á sólarhring.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna þess að nýru sjá um útskilnað á umbrotsefnum esomeprazols en ekki brotthvarf lyfsins á óbreyttu formi, er ekki talið að umbrot esomeprazols breytist hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Aldraðir

Umbrot esomeprazols breytast ekki marktækt hjá öldruðum (71-80 ára að aldri).

Börn:

Unglingar 12-18 ára:

Eftir endurtekna notkun 20 mg og 40 mg skammta af esomeprazoli var heildarútsetning (AUC) og tíminn þar til hámarks lyfjapéttni í plasma (t_{max}) var náð svipaður hjá 12 til 18 ára unglíngum og fullorðnum fyrir báða esomeprazol skammtana.

Börn 1-11 ára:

Eftir endurtekna notkun 10 mg skammta af esomeprazoli var heildarútsetning (AUC) hjá börnum 1-11 ára svipuð hjá öllum aldurshópnum og var útsetningin einnig svipuð og hjá unglíngum og fullorðnum eftir 20 mg skammt.

Eftir endurtekna notkun 20 mg skammta af esomeprazoli var heildarútsetning (AUC) hærri hjá börnum 6-11 ára samanborið við sömu skammta hjá unglíngum og fullorðnum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðaeftni og eiturverkunum á æxlun og þroska. Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sást hjá dýrum við skömmun sem er svipuð meðferðarskömmun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir: Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottum með blöndu af báðum handhverfunum hafa sýnt offjölgun ECL-fruma í maga og æxli (carcinoids). Þessi áhrif á maga rotta eru vegna viðvarandi, umtalsverðrar blóðgastrínhækkunar, sem er afleiðing minnkaðrar magasýrumyndunar og sjást eftir langvarandi meðferð rottna með lyfjum sem hamla magasýruseytingu. Engar nýjar eða óvæntar niðurstöður úr rannsóknum á eiturverkunum komu fram hjá ungum rottum og hundum samanborið við fullvaxta dýr, eftir gjöf esomeprazols í allt að 3 mánuði.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Esomeprazol kyrni:

Glýseróleinsterat 40-55

Hýdroxýprópýl sellulósi

Hýprómellósi

Magnesíumsterat

Metakrílsýru-etýlakrílat fjölfiða (1:1) 30% dreifing

Pólýsorbit 80

Sykurkorn (súkrósi, maíssterkja)

Talkúm

Þrietýlsítrat

Burðarkyrni:

Vatnsfrí sítrónusýra (til að stilla sýrustig)

Krospóvídón

Glúkósi

Hýdroxýprópýlsellulósi

Gult járnóxíð (E172)

Xanthan gúmmí

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymslupól

3 ár.

Skal nota innan 30 mínútna frá blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð fláts og innihald

Askja með 28 eða 30 pokum. Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Pokar (innihalda kynni): Þriggja laga pokar: pólýetílen tereptalate (PET), ál, lágbéttni pólýéthýlen (LDPE) sem ver kynnið fyrir raka.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Upplýsingar um notkun hjá sjúklingum með magaslöngu í gegnum nef eða munn:

1. Fyrir 10 mg skammt, bætið innihaldi 10 mg poka í 15 ml af vatni.
2. Fyrir 20 mg skammt, bætið innihaldi úr tveimur 10 mg pokum í 30 ml af vatni.
3. Hrærið.
4. Látið bíða og þykkna í nokkrar mínútur.
5. Hrærið aftur.
6. Dragið dreifuna upp í sprautu.
7. Sprautið í gegnum magaslönguna, French stærð 6 eða stærri, ofan í maga innan 30 mínútna frá blöndun.
8. Setjið aftur 15 ml af vatni í sprautuna ef notaður var 10 mg skammtur og 30 ml ef notaður var 20 mg skammtur.
9. Hristið og skolið lyfjaleifunum úr magaslöngunni niður í maga.
Farga skal ónotaðri dreifu.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
D-52078 Aachen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/08/023/01

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 12. júní 2008.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. mars 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

27. maí 2026.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar <http://www.ema.europa.eu>.

Upplýsingar á íslensku eru á <http://www.serlyfjaskra.is>.