

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Nexium 40mg stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 40mg af esomeprazoli (sem natríumsalt).

Hjálparefni með þekkta verkun

Lyfið inniheldur <1 mmól af natríumi (23mg)/40mg, þ.e. nánast natríumfrítt.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyfs-/innrennslisstofn, lausn

Hvít til beinhvít gljúp kaka eða duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Nexium til inndælingar og innrennslis er ætlað fullorðnum:

- sem meðferð til að hamla seytingu magasýru þegar ekki er hægt að nota lyfið til inntöku, eins og:
 - Bakflæðissjúkdómur í vélinda (gastroesophageal reflux disease [GERD]) hjá sjúklingum með bólgu í vélinda og/eða alvarleg einkenni bakflæðis.
 - Til að græða magasár tengd meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID).
 - Til að koma í veg fyrir maga- og skeifugarnarsár tengd meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) hjá sjúklingum í áhættuhópi.
- til að koma í veg fyrir endurtekna blæðingu eftir holspeglun sem er hluti af meðferð, fyrir bráðatilfelli af blæðandi maga- eða skeifugarnarsárum.

Nexium til inndælingar og innrennslis er ætlað börnum og unglingum á aldrinum 1-18 ára:

- sem meðferð til að hamla seytingu magasýru þegar ekki er hægt að nota lyfið til inntöku, eins og:
 - Bakflæðissjúkdómur í vélinda (gastroesophageal reflux disease [GERD]) hjá sjúklingum með bólgu í vélinda, með fleiðrum, vegna bakflæðis og/eða veruleg einkenni bakflæðis í vélinda.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Meðferð til að hamla seytingu magasýru þegar ekki er hægt að nota lyfið til inntöku

Sjúklinga, sem ekki geta notað lyf til inntöku, má meðhöndla með 20-40mg í æð (parenteral) einu sinni á dag. Sjúklinga, með bólgu í vélinda af völdum bakflæðis, á að meðhöndla með 40mg einu sinni

á dag. Sjúklinga, sem fá meðferð við einkennum bakflæðis, á að meðhöndla með 20mg einu sinni á dag.

Venjulegur skammtur til að græða magasár tengd meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID) er 20mg einu sinni á dag. Sjúklinga í áhættuhópi á að meðhöndla með 20mg einu sinni á dag til að koma í veg fyrir maga- og skeifugarnasár tengd meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID).

Yfirleitt nægir að gefa lyfið í bláæð í skamman tíma og á að skipta yfir í inntöku svo fljótt sem auðið er.

Meðferð til að koma í veg fyrir endurtekna blæðingu frá maga- og skeifugarnarsárum

Eftir holspeglun sem er hluti af meðferð, fyrir bráðatilfelli af blæðandi maga- eða skeifugarnarsárum, skal gefa 80mg sem stakan skammt (bolus) á 30 mínútum, fylgt eftir með stöðugu 8mg/klst. innrennsli á þremur dögum (72 klst.).

Eftir innrennslisgjöf skal hefja sýruhamlandi meðferð til inntöku.

Lyfjagjöf

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

Stungulyf

40mg skammtur

5 ml af uppleystu lyfinu (8mg/ml) skal gefa með inndælingu í bláæð á minnst 3 mínútum.

20mg skammtur

2,5 ml eða helming af uppleystu lyfinu (8mg/ml) skal gefa með inndælingu í bláæð á minnst 3 mínútum. Farga skal afgangslausn.

Innrennslislyf

40mg skammtur

Uppleyst lyfið skal gefið með innrennsli í bláæð á 10 til 30 mínútum.

20mg skammtur

Helmingur af uppleystu lyfinu skal gefinn með innrennsli í bláæð á 10 til 30 mínútum. Farga skal afgangslausn.

80mg stakur skammtur (bolus)

Uppleyst lyfið skal gefið með stöðugu innrennsli í bláæð á 30 mínútum.

8mg/klst. skammtur

Uppleyst lyfið skal gefið með stöðugu innrennsli í bláæð á 71,5 klst (reiknaður innrennslishraði 8mg/klst. Sjá kafla 6.3 varðandi geymsluþol uppleysta lyfsins.).

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skammti handa sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Vegna takmarkaðrar reynslu hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi, skal gæta varúðar við meðferð þeirra (sjá kafla 5.2).

Skert lifr starfsemi

Bakflæðissjúkdómur í vélinda (GERD): Ekki þarf að breyta skammti handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifr starfsemi. Sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi á ekki að gefa meira en 20mg á dag af Nexium (sjá kafla 5.2).

Blæðandi sár: Ekki þarf að breyta skammti handa sjúklingum með vægt til í meðallagi skerta lifr starfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifr starfsemi er hugsanlegt að 4mg/klst.

skammtur gefinn með stöðugu innrennsli í bláæð í 71,5 klst., eftir 80mg stakan skammt af Nexium til inndælingar, sé nægjanlegur (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skammti handa öldruðum.

Börn

Skammtar

Börn og unglingar á aldrinum 1-18 ára

Meðferð til að hamla seytingu magasyru þegar ekki er hægt að nota lyfið til inntöku

Sjúklinga, sem ekki geta notað lyf til inntöku, má meðhöndla með gefa lyfið í æð (parenteral) einu sinni á sólarhring, sem hluta af heildarmeðferð við bakflæðissjúkdómi í vélinda (GERD) (sjá skammta í töflunni hér að neðan).

Yfirleitt á að gefa lyfið í bláæð í skamman tíma og á að skipta yfir í lyf til inntöku svo fljótt sem auðið er.

Ráðlagður skammtur af esomeprazoli til notkunar í bláæð

Aldurshópur	Meðferð við bólgu í vélinda, með fleiðrum, vegna bakflæðis	Meðferð við einkennum bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD)
1-11 ára	Þyngd <20 kg: 10mg einu sinni á sólarhring Þyngd ≥20 kg: 10mg eða 20mg einu sinni á sólarhring	10mg einu sinni á sólarhring
12-18 ára	40mg einu sinni á sólarhring	20mg einu sinni á sólarhring

Lyfjagjöf

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun lyfsins fyrir gjöf.

Stungulyf

40mg skammtur

5 ml af uppleystu lyfinu (8mg/ml) skal gefa með inndælingu í bláæð á minnst 3 mínútum.

20mg skammtur

2,5 ml eða helming af uppleystu lyfinu (8mg/ml) skal gefa með inndælingu í bláæð á minnst 3 mínútum. Farga skal afgangslausn.

10mg skammtur

1,25 ml af uppleystu lyfinu (8mg/ml) skal gefa með inndælingu í bláæð á minnst 3 mínútum. Farga skal afgangslausn.

Innrennslislyf

40mg skammtur

Uppleyst lyfið skal gefið með innrennsli í bláæð á 10 til 30 mínútum.

20mg skammtur

Helmingur af uppleystu lyfinu skal gefinn með innrennsli í bláæð á 10 til 30 mínútum. Farga skal afgangslausn.

10mg skammtur

Fjórðungur af uppleystu lyfinu skal gefinn með innrennsli í bláæð á 10 til 30 mínútum. Farga skal afgangslausn.

4.3 Frábendingar

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

Ekki skal nota esomeprazol samhliða 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, þar sem meðferð með Nexium getur dregið úr einkennum og seinkað sjúkdómsgreiningu.

Sýkingar í meltingarvegi

Meðferð með prótónpumpuþemlum getur lítilla 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 langtíma meðferð.

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 lítilla 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 400mg með 100mg af ritonaviri; ekki skal gefa stærri skammta af esomeprazoli en 20mg.

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 varúðarskyni skal forðast samtímis notkun esomeprazols og clopidogrels.

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 alvarlegru 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.

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 prótónpumpuhemlum 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 omeprazol 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 samhliðanotkun með omeprazoli og er samhliðanotkun ekki ráðlögð. Samhliðanotkun omeprazols (40mg einu sinni daglega) með atazanavir 300mg/ritonavir 100mg 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 400mg nægði ekki til að bæta upp áhrif omeprazols á útsetningu fyrir atazanaviri. Samhliðanotkun omeprazols (20mg á sólarhring) og atazanavirs 400mg/ritonavirs 100mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum olli um það bil 30% minni útsetningu fyrir atazanaviri borið saman við útsetningu fyrir atazanaviri 300mg/ritonaviri 100mg á sólarhring án omeprazols 20mg á sólarhring. Samhliðanotkun omeprazols (40mg 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 (40mg á sólarhring). Meðferð með omeprazoli 20mg á sólarhring hafði engin áhrif á útsetningu fyrir darunaviri (samhliða ritonaviri) og amprenaviri (samhliða ritonaviri). Meðferð með esomeprazoli 20mg á sólarhring hafði engin áhrif á útsetningu fyrir amprenaviri (með og án ritonavirs). Meðferð með omeprazoli 40mg á sólarhring hafði engin áhrif á útsetningu fyrir lopinaviri (samhliða ritonaviri).

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 leiðréttu tacrolimus skammta eftir þörfum.

Lyf með pH háð frásog

Magasýrubæling við meðferð með esomeprazoli og öðrum prótonpumpuhemlum getur minnkað eða aukið frásog þeirra lyfja þar sem frásogið er háð sýrustigi magans. Eins og við á um önnur lyf sem draga úr sýrumagni í maga, getur frásog lyfja eins og ketoconazols, itraconazols og erlotinibs minnkað og frásog digoxins getur aukist meðan á meðferð með esomeprazoli stendur.

Samhliðameðferð með omeprazoli (20mg á sólarhring) og digoxini hjá heilbrigðum einstaklingum jók aðgengi digoxins um 10% (allt að 30% hjá tveimur af tíu sjúklingum). 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.

Lyf umbrotin af CYP2C19

Esomeprazol hamlar CYP2C19, sem er aðalumbrotsensím esomeprazols. Þegar esomeprazol er gefið 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. Engar *in vivo* rannsóknir hafa verið gerðar á stórum skömmtum gefnum í æð (80mg + 8mg/klst.). Áhrif esomeprazols á lyf sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C19 geta orðið meiri þegar þessir skammtar eru gefnir og fylgjast skal vel með sjúklingum með tilliti til aukaverkana á þeim þremur dögum meðan lyfið er gefið í æð.

Diazepam

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

Fenýtóín

Við samhliðanotkun 40mg af esomeprazoli til inntöku og fenýtóíns 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 (40mg einu sinni daglega) jók C_{max} fyrir voriconazol (hvarfefni CYP2C19) um 15% og AUC_t fyrir voriconazol um 41%.

Cilostazol

Omeprazol, sem og esomeprazol, er hemill á CYP2C19. Omeprazol, gefið heilbrigðum einstaklingum í 40mg 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 40mg af esomeprazoli og cisapridi til 32% aukningar á flatarmáli undir plasmabéttni-tíma ferli (AUC) fyrir cisaprid og helmingunartími brothvarfs ($t_{1/2}$) lengdist um 31%, en engin marktæk hækkun varð á hámarksplasmabéttni cisaprids. Örlítil lenging á QTc bili, sem kom í ljós eftir notkun á cisapridi einu og sér, lengdist ekki frekar þegar cisaprid var notað ásamt esomeprazoli.

Warfarin

Klínísk rannsókn sýndi að samhliðanotkun 40mg esomeprazols til inntöku hjá sjúklingum sem fengu meðferð með warfarini að storknunartímar voru innan viðunandi marka. Samt sem áður hafa eftir markaðssetningu lyfsins til inntöku verið skráð einstök tilvik 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 (300mg hleðsluskammtur/75mg daglegur viðhaldsskammtur) og esomeprazols (40mg til inntöku daglega) sem veldur minnkaðri útsetningu fyrir virka umbrotsefni clopidogrels um að meðaltali 40% og leiðir til að meðaltali 14% minnkunar hámarkshömlunar á (ADP virkjaða) samloðun blóðflagna.

Þegar clopidogrel var gefið ásamt föstum samsettum skammti af esomeprazoli 20mg + asetýlsalisýlsýru 81mg, samanborið við notkun clopidogrels eingöngu, í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum minnkaði útsetning fyrir virka umbrotsefni clopidogrels um tæplega 40%. Hins vegar var hámarkshömlun (ADP virkjuð) á 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/lyfhrifamilliverkunar 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 klínískt marktæk áhrif á lyfjahvörf amoxicillins eða kinidins.

Naproxen eða rofecoxib

Rannsóknir til að meta samhliðagiðf esomeprazols og annað hvort naproxens eða rofecoxib leiddu ekki í ljós klínískt mikilvægar milliverkanir lyfjahvarfa í skammtímarannsóknum.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf esomeprazols

Lyf sem hamla CYP2C19 og/eða CYP3A4

Esomeprazol er umbrotið fyrir tilstilli CYP2C19 og CYP3A4. Samhliðanotkun esomeprazols til inntöku og CYP3A4 hemils, claritromycins (500mg 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_r 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.

Lyf sem virkja CYP2C19 og/eða CYP3A4

Lyf sem þekkt er að virkja CYP2C19 eða CYP3A4 eða bæði (eins og t.d. rifampicin og jóhannesarjurt) geta 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 brjóstagjöf

Meðganga

Klínísk gögn um notkun Nexium á meðgöngu eru ófullnægjandi. Í faraldsfræðilegum rannsóknum á blöndu beggja handhverfa omeprazols eru frekari upplýsingar um notkun omeprazols á meðgöngu, og benda þær ekki til vanskapandi áhrifa eða eiturvekana á fóstur. Dýrarannsóknir á esomeprazoli benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar þroskun fósturvísis/fósturs. Dýrarannsóknir á blöndu beggja handhverfanna benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar meðgöngu, fæðingu og þroska afkvæmis eftir fæðingu.

Gæta skal varúðar við notkun Nexium 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).

Brjóstagjöf

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Esomeprazol hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir á borð við sundl (sjaldgæfar) og þokusjón (sjaldgæfar) (sjá kafla 4.8). Ef sjúklingur finnur fyrir slíku skal hann ekki aka eða nota vélar.

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.

Tafla yfir aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum á esomeprazoli til inntöku eða notkunar í bláæð og eftir markaðssetningu lyfsins til inntöku komu eftirfarandi aukaverkanir fram eða voru taldar líklegar. 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 fyrirbyggjandi 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

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkanir
Efnaskipti og næring	Sjaldgæfar	Bjúgur í útlimum
	Mjög sjaldgæfar	Blóðnatríumlækkun
	Tíðni ekki þekkt	Blóðmagnesiumlækkun (sjá kafla 4.4), alvarleg blóðmagnesiumlækkun getur tengst blóðkalsíumlækkun. Blóðmagnesiumlækkun getur einnig valdið 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
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 lifrarendím
	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 rauðkyrningafjöld 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 þvægfæri	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

*Viðbrögð á stungustað hafa aðallega sést í rannsókn þar sem útsetning fyrir lyfinu er mikil á 3 dögum (72 klst.) (sjá kafla 5.3).

Óafturkræf sjónskerðing hefur sést í einstaka tilvikum hjá mjög veikum sjúklingum sem fengið hafa omeprazol (handhverfan) í bláæð, einkum við háa skammta, en orsakatengsl hafa ekki verið staðfest.

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 samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

Börn

Gerð var slembiröðuð, opin, fjölþjóðleg rannsókn til að meta lyfjahvörf endurtekinna skammta í bláæð, þar sem gefið var esomeprazol einu sinni á sólarhring í 4 daga, hjá börnum á aldrinum 0 til 18 ára (sjá kafla 5.2). Upplýsingar frá alls 57 sjúklingum (8 börnum á aldrinum 1-5 ára) voru teknar inn í mat á öryggi. Niðurstöðurnar hvað varðar öryggi eru í samræmi við þekktar upplýsingar um öryggi esomeprazols og engir nýir áhættuþættir komu fram.

4.9 Ofskömmtn

Hingað til liggur takmörkuð reynsla fyrir hvað varðar ofskömmtn af yfirlögðu ráði. Einkennum sem lýst var við 280mg skammt voru einkenni frá meltingarvegi og slappleika. Stakir 80mg skammtar af esomeprazoli og 308mg skammtar af esomeprazoli á 24 klst. í bláæð 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 ofskömmtn, skal veita meðferð í samræmi við einkenni og almennar stuðningsaðgerðir.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Lyf við sýrutengdum sjúkdómum, prótónpumpuhemlar
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 saltsýrufrumum. Bæði R- og S-handhverfur omeprazols hafa svipuð lyfhrif.

Verkunarháttur

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

Lyfhrif

Eftir inntöku á 20mg eða 40mg af esomeprazoli í 5 daga, hélst sýrustig innan magans yfir 4 í 13 klst. og 17 klst., talið í sömu röð, hjá sjúklingum með einkenni bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD). Áhrifin eru svipuð hvort sem esomeprazol er tekið inn eða gefið í bláæð.

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

Meðan á inndælingu 80mg af esomeprazoli sem staks skammts (bolus) á 30 mínútum, fylgt eftir með stöðugu innrennsli á 8mg/klst. í 23,5 klst., hélst sýrustig innan magans yfir 4 og yfir 6 í 21 klst. að meðaltali og í 11-13 klst. að meðaltali, talið í sömu röð, á 24 klst. tímabili hjá heilbrigðum einstaklingum.

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

Í slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn með lyfleysu fengu sjúklingar með blæðingu frá magasári staðfesta með holspeglun sem Forrest Ia, Ib, IIa eða IIb (9%, 43%, 38% og 10% talið í sömu röð) slembiraðað Nexium innrennslislausn (n=375) eða lyfleysu (n=389). Eftir að blæðingarstöðvun hafði verið staðfest með holspeglun fengu sjúklingar annaðhvort 80mg af esomeprazoli sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum fylgt eftir með stöðugu innrennsli af 8mg á klukkustund eða lyfleysu í 72 klst. Eftir 72 klst. fengu allir sjúklingar 40mg af Nexium til inntöku sem sýruhamlandi meðferð. Tíðni endurtekinna blæðinga innan 3 daga var 5,9% hjá þeim sem fengu Nexium en 10,3% hjá þeim sem fengu lyfleysu. 30 dögum eftir að meðferð lauk var tíðni endurtekinna blæðinga 7,7% hjá þeim sem fengu Nexium en 13,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

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 prótónpumpuhemla fimm dögum til tveimur vikum fyrir CgA mælingar. Það er til þess að gefa CgA gildum, sem geta verið hækkuð vegna meðferðar með prótónpumpuhemlum, tíma til að lækka aftur svo þau verði innan viðmiðunarþils.

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 klíníska þýðingu.

Við langvarandi meðferð með lyfjum til inntöku 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.

Minni súrleiki í maga af hvaða völdum sem er, þar með talið vegna prótónpumpuhemla eykur fjölda baktería sem venjulega eru til staðar í meltingarveginum. Því geta slíkar meðferðir lítillaga aukið hættu á sýkingum í meltingarvegi eins og t.d. af völdum *Salmonella* og *Campylobacter* og hugsanlega einnig *Clostridium* hjá sjúklingum á spítala.

Börn

Lagt var mat á verkun og öryggi hjá sjúklingum með einkenni bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD) í samanburðarrannsókn með lyfleysu (98 sjúklingar á aldrinum 1-11 mánaða).

Esomeprazol 1mg/kg einu sinni á sólarhring var gefið til inntöku í 2 vikur (opinn hluti) og 80 sjúklingar fengu meðferð í 4 vikur til viðbótar (tvíblindur, meðferðar-stöðvun meðferðar hluti).

Enginn marktækur munur var milli esomeprazols og lyfleysu hvað varðar aðalendapunkt, tíma þar til meðferð var hætt vegna versnunar einkenna.

Lagt var mat á verkun og öryggi hjá sjúklingum með einkenni bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD) í samanburðarrannsókn með lyfleysu (52 sjúklingar á aldrinum < 1 mánaða).

Esomeprazol 0,5mg/kg einu sinni á sólarhring var gefið til inntöku í að minnsta kosti 10 daga.

Enginn marktækur munur var milli esomeprazols og lyfleysu hvað varðar aðalendapunkt, breyting frá grunnlínu á hversu oft einkenni bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD) koma fram.

Niðurstöður úr rannsóknum hjá börnum sýna ennfreður að 0,5mg/kg af esomeprazoli hjá < 1 mánaða gömlum börnum og 1,0mg/kg af esomeprazoli hjá 1 til 11 mánaða gömlum börnum, minnka meðalhundraðshlutfall tíma sem pH < 4 í vélinda. Öryggi virðist vera svipað og það sem komið hefur fram hjá fullorðnum.

Í rannsókn hjá börnum með bakflæðissjúkdóm í vélinda (á aldrinum <1 til 17 ára) sem voru á langtíma meðferð með prótonpumpuþremmum, 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 Lyfjahlvörf

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 fjölforma CYP2C19, sem veldur myndun hýdroxý- og desmetýlumbrotsefna esomeprazols. Önnur umbrot eru háð öðru sértæku ísóensími, CYP3A4, sem veldur myndun esomeprazolsúlfóns, aðalumbrotsefnis lyfsins í plasma.

Brotthvarf

Breyturnar hér á eftir endurspeglar aðallega lyfjahlvörf hjá einstaklingum með virkt CYP2C19 ensím og eru þar af leiðandi með hröð umbrot.

Heildarplasmaúthreinsun 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 þegar lyfið er notað 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

Heildarútsetning (AUC) eykst við endurtekna notkun esomeprazols. Aukningin er skammtaháð og veldur ólínulegum skammta-AUC tengslum 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/öðra súlfón umbrotsefnis þess.

Við endurtekna 40mg skammta með inndælingu í bláæð er meðal hámarks plasmabéttni um það bil 13,6 míkromól/l. Meðal hámarks plasmabéttni eftir samsvarandi skammt til inntöku er um það bil 4,6 míkromól/l. Minni aukningu (um það bil 30%) má sjá í heildar útsetningu eftir gjöf í bláæð samanborið við inntöku.

Sjá má skammtaháða línulega aukningu í heildarútsetningu eftir gjöf esomeprazols í æð á 30 mínútum (40mg, 80mg eða 120mg) fylgt eftir með stöðugu innrennsli (4mg/klst. eða 8mg/klst.) í 23,5 klst.

Sérstakir sjúklingahópar

Slakir umbrjótar

Um 2,9±1,5% fólks skortir virkt CYP2C19 ensím sem hægir á umbrotum hjá þeim. Hjá þessum einstaklingum eru umbrot esomeprazols líklega aðallega fyrir tilstilli CYP3A4. Eftir endurtekna inntöku á 40mg af esomeprazoli einu sinni á sólarhring, er heildarútsetningin að meðaltali um 100% meiri hjá þeim sem eru slakir umbrjótar samanborið við þá sem eru með virkt CYP2C19 ensím (hraðir umbrjótar). Meðal hámarksplasmabéttni jókst um það bil 60%. Svipaður munur hefur komið fram eftir gjöf esomeprazol í bláæð. Þetta hefur þó engin áhrif á skömmtun esomeprazols.

Kyn

Í kjölfar staks 40mg skammts af esomeprazoli er útsetning að meðaltali um 30% meiri hjá konum en körlum. Enginn munur á milli kynja sést eftir endurtekna notkun einu sinni á dag. Svipaður munur hefur sést eftir notkun esomeprazols í formi stungulyfs. 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 heildarútsetningu fyrir esomeprazoli. Þess vegna á ekki að gefa sjúklingum með bakflæðissjúkdóm í vélinda (GERD) með alvarlega vanstarfsemi meira en 20mg hámarksskammt. Hjá sjúklingum með blæðandi magasár og alvarlega skerta lifrarstarfsemi er hugsanlegt að 4mg/klst. hámarksskammtur gefinn með stöðugu innrennsli í bláæð í 71,5 klst., eftir 80mg stakan skammt, sé nægjanlegur. Hvorki esomeprazol né umbrotsefni þess hafa tilhneigingu til uppsöfnunar við notkun einu sinni á sólahring.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Þar sem 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 (á aldrinum 71-80 ára).

Börn

Í slembiraðaðri, opinni, fjölþjóðlegri rannsókn á endurteknum skömmtum var esomeprazol gefið einu sinni á sólahring með inndælingu á 3 mínútum, 4 daga í röð. Rannsóknin tók til samtals 59 barna á aldrinum 0 til 18 ára, þar af voru 50 sjúklingar (7 börn á aldrinum 1 til 5 ára) sem luku rannsókninni og voru lyfjahlöf esomeprazols metin hjá þeim.

Í töflunni hér á eftir er lýst altækri útsetningu fyrir esomeprazoli eftir inndælingu í bláæð á 3 mínútum hjá börnum og heilbrigðum, fullorðnum einstaklingum. Gildin í töflunni eru rúmfræðilegt meðaltal (á tilteknu bili). 20mg skammtur fyrir fullorðna var gefinn með innrennsli á 30 mínútum. $C_{ss, max}$ var mælt 5 mínútum eftir að skammtur var gefinn hjá öllum barnahópunum, 7 mínútum eftir að skammtur var gefinn hjá fullorðnum sem fengu 40mg skammt og eftir að innrennslið var stöðvað hjá fullorðnum sem fengu 20mg skammt.

Aldurshópur	Skammtahópur	AUC ($\mu\text{mól}\cdot\text{klst./l}$)	$C_{ss,\text{max}}$ ($\mu\text{mól/l}$)
0-1 mánaða*	0,5mg/kg (n=6)	7,5 (4,5-20,5)	3,7 (2,7-5,8)
1-11 mánaða*	1,0mg/kg (n=6)	10,5 (4,5-22,2)	8,7 (4,5-14,0)
1-5 ára	10mg (n=7)	7,9 (2,9-16,6)	9,4 (4,4-17,2)
6-11 ára	10mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20mg (n=8)	14,4 (7,2-42,3)	8,8 (3,4-29,4)
	20mg (n=6)**	10,1 (7,2-13,7)	8,1 (3,4-29,4)
12-17 ára	20mg (n=6)	8,1 (4,7-15,9)	7,1 (4,8-9,0)
	40mg (n=8)	17,6 (13,1-19,8)	10,5 (7,8-14,2)
Fullorðnir	20mg (n=22)	5,1 (1,5-11,8)	3,9 (1,5-6,7)
	40mg (n=41)	12,6 (4,8-21,7)	8,5 (5,4-17,9)

* Einn sjúklingur í aldurshópnum 0 til 1 mánaða var skilgreindur sem sjúklingur með leiðréttan aldur ≥ 32 heilar vikur og < 44 heilar vikur, þar sem leiðréttur aldur var samantlagður meðgöngu tími og aldur eftir fæðingu í heilum vikum. Einn sjúklingur í aldurshópnum 1 til 11 mánaða var með leiðréttan aldur ≥ 44 heilar vikur.

** Tveir sjúklingar voru undanskildir, hjá öðrum voru umbrot CYP2C19 líklegast lítil og hinn var á samhlíðameðferð með CYP3A4 hemli

Spár sem byggja á líkönum benda til þess að $C_{ss,\text{max}}$ eftir gjöf esomeprazols í bláæð með innrennsli á 10 mínútum, 20 mínútum og 30 mínútum minnki um að meðaltali 37% til 49%, 54% til 66% og 61% til 72%, tilgreint í sömu röð, yfir alla aldurs- og skammtahópa samanborið við þegar skammtur er gefinn með inndælingu á 3 mínútum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkunum eftir staka og endurtekna skammta, eiturverkunum á fósturvísi/fóstur og stökkbreytandi áhrifum og þroska. Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sáust hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klínísku notkun, voru sem hér segir:

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum lyfsins eftir inntöku þar sem rottum var gefin blanda af báðum handhverfunum hafa sýnt ECL-frumu offjölgun 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. Í óklínísku prógramminu fyrir esomeprazol gefnu í æð sáust engin merki um ertingu í æð en örli til bólguviðbrögð í vef sáust á stungustað eftir dælingu undir húð (við bláæð) (sjá kafla 4.8.)

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Tvínatríumedetat
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH).

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem getið er um í 6.6.

6.3 Geymslupól

2 ár í öllum loftslagsbeltum.

Geymslupól eftir blöndun

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun lausnar uppleysts lyfs í 12 klst. við 30°C. Með hliðsjón af hættu á örverumengun á að nota lyfið strax eftir blöndun.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi. Hettuglösin má geyma við venjuleg birtuskilyrði innandyrá í allt að 24 klst. án ytri umbúða. Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

5 ml hettuglas úr litlausu bórósílikat gleri, tegund I. Tappi úr brómóbútýl gúmmí sem ekki inniheldur latex, hetta úr áli með plast innsigli (flip-off seal).

Pakkningastærðir: 1 hettuglas, 10 hettuglös.
Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Eftir blöndun skal skoða hvort lausnin sé laus við agnir og ekki mislituð fyrir notkun.
Aðeins má nota tæra lausn.
Til notkunar í eitt skipti.

Ef ekki þarf að nota allt uppleysta innihald hettuglassins, skal farga allri lausn sem ekki var notuð í samræmi við gildandi reglur.

Stungulyf 40mg

Stungulyf, lausn (8mg/ml) er útbúin með því að bæta 5 ml af 0,9% natríumklóríði sem ætlað er til gjafar í bláæð í hettuglasið sem inniheldur 40mg esomeprazol.

Lausn uppleysts lyfs er tær, litlaus eða fölgul.

Innrennslislyf 40mg

Innrennslislyf, lausn er útbúin með því að leysa innihald eins hettuglass með esomeprazoli 40mg upp í 100 ml af 0,9% natríumklóríð lausn sem ætluð er til gjafar í bláæð.

Innrennslislyf 80mg

Innrennslislyf, lausn er útbúin með því að leysa innihald tveggja hettuglása með esomeprazoli 40mg upp í 100 ml af 0,9% natríumklóríð lausn sem ætluð er til gjafar í bláæð.

Lausn uppleysts lyfs er tær, litlaus eða fölgul.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
D-52078 Aachen
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/03/044/01.

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 27. febrúar 2004.
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 9. mars 2011.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

9. maí 2025.

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

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