

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Esomeprazol Krka 20 mg magasýrupolin hörð hylki
Esomeprazol Krka 40 mg magasýrupolin hörð hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Esomeprazol Krka 20 mg magasýrupolin hylki

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 20 mg af esomeprazoli (sem magnesíumtvíhýdrat).

Esomeprazol Krka 40 mg magasýrupolin hylki

Hvert magasýrupolið hart hylki inniheldur 40 mg af esomeprazoli (sem magnesíumtvíhýdrat).

Hjálparefni með þekkta verkun:

| | | |
|---------|---------------------------|---------------------------|
| | 20 mg magasýrupolin hylki | 40 mg magasýrupolin hylki |
| súkrósi | 28,464-32,556 mg | 56,928-65,111 mg |

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Magasýrupolið hart hylki.

20 mg:

Botn og lok hylkisins eru bleikleit. Innihald hylkjanna eru hvítar til næstum hvítar kúlur.

40 mg:

Botn og lok hylkisins eru fölblaik. Innihald hylkjanna eru hvítar til næstum hvítar kúlur.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Esomeprazol Krka hylki eru ætluð til notkunar hjá fullorðnum við:

Bakflæðissjúkdómi í vélinda (gastroesophageal reflux disease (GERD))

- Meðferð á sáramyndnandi bólgu vegna bakflæðis í vélinda.
- Langvarandi meðferð til að koma í veg fyrir að bólga í vélinda taki sig upp að nýju.
- Meðferð við einkennum bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD).

Í samsetningu með viðeigandi sýklalyfjum til upprætingar á *Helicobacter pylori* og

- Til að græða *Helicobacter pylori* tengt skeifugarnarsár.
- Til að koma í veg fyrir endurtekin magasár hjá sjúklingum með *Helicobacter pylori* tengd sár.

Sjúklingar sem þurfa samfellda meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID):

- Til að græða magasár tengd meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum.
- Til að koma í veg fyrir maga- og skeifugarnarsár tengd meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum hjá sjúklingum í áhættuhópi.

Framhaldsmeðferð eftir innrennsli í æð, sem er ætlað að koma í veg fyrir endurteknar blæðingar úr magasárum.

Meðferð við Zollinger Ellison heilkenni.

Esomeprazol Krka hylki eru ætluð til notkunar hjá unglíngum 12 ára og eldri við:

Bakflæðissjúkdómi í vélinda (gastroesophageal reflux disease [GERD])

- Meðferð á sármyndandi bólgu vegna bakflæðis í vélinda.
- Langvarandi meðferð til að koma í veg fyrir að bólga í vélinda taki sig upp að nýju.
- Meðferð á einkennum bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD).

Í samsettri meðferð með sýklalyfjum til upprætingar á skeifugarnarsári af völdum *Helicobacter pylori*.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

Fullorðnir

Bakflæðissjúkdómur í vélinda (GERD)

- *Meðferð á sármyndandi bólgu vegna bakflæðis í vélinda*
40 mg einu sinni á dag í 4 vikur.
Mælt er með fjögurra vikna meðferð til viðbótar handa þeim sjúklingum þar sem vélindabólga hefur ekki hjaðnað eða ef einkennum eru enn til staðar.
- *Langvarandi meðferð til að koma í veg fyrir að bólga í vélinda taki sig upp að nýju*
20 mg einu sinni á dag.
- *Meðferð við einkennum bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD)*
20 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem ekki eru með vélindabólgu. Ef ekki næst stjórn á einkennum eftir 4 vikur skal rannsaka sjúklinginn frekar. Eftir að einkennum hafa horfið, má halda þeim niðri með því að taka 20 mg einu sinni á dag. Nota má 20 mg einu sinni á dag eftir þörfum. Ekki er mælt með skömmtun eftir þörfum, til að halda einkennum niðri, hjá sjúklingum sem fá meðferð með bólgueyðandi gígtarlyfjum (NSAID) og eru í hættu á að fá maga- og skeifugarnasár.

Fullorðnir:

Í samsetningu með viðeigandi sýklalyfjum til upprætingar á *Helicobacter pylori* og

- *Til að græða *Helicobacter pylori* tengt skeifugarnasár*
- *Til að koma í veg fyrir endurtekin magasár hjá sjúklingum með *Helicobacter pylori* tengd sár*
Esomeprazol Krka 20 mg ásamt amoxicillini 1 g og clarithromycini 500 mg, öll tvisvar sinnum á dag í 7 daga.

Sjúklingar sem þurfa samfellda meðferð með bólgueyðandi gígtarlyfjum (NSAID)

- *Til að græða magasár tengd meðferð með bólgueyðandi gígtarlyfjum*
Venjulegur skammtur er 20 mg einu sinni á dag. Lengd meðferðar er 4-8 vikur.
- *Til að koma í veg fyrir maga- og skeifugarnasár tengd meðferð með bólgueyðandi gígtarlyfjum*
20 mg einu sinni á dag.

Framhaldsmeðferð eftir innrennsli í æð, sem er ætlað að koma í veg fyrir endurteknar blæðingar úr magasárum

40 mg einu sinni á dag í 4 vikur eftir innrennsli í æð, sem er ætlað að koma í veg fyrir endurteknar blæðingar úr magasárum.

Meðferð við Zollinger Ellison heilkenni

Ráðlagður upphafsskammtur er Esomeprazol Krka 40 mg tvisvar sinnum á dag. Skammtinn á síðan að stilla fyrir hvern einstakling og halda meðferð áfram eins lengi og það á við, klínískt séð.

Byggt á þeim klínísku upplýsingum sem til staðar eru má ná stjórn hjá stærstum hluta sjúklinga með skömmtum á bilinu 80 til 160 mg af esomeprazoli á dag. Skömmtum sem eru stærri en 80 mg á dag á að skipta niður og gefa tvisvar sinnum á dag.

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

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

Sjúklingar með skerta lifrarástarfsemi

Ekki þarf að breyta skammti handa sjúklingum með væga til miðlungi mikið skerta lifrarástarfsemi. Sjúklingum með verulega skerta lifrarástarfsemi á ekki að gefa meira en 20 mg hámarksskammt af Esomeprazol Krka. (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skammti handa öldruðum.

Börn

Unglingar 12 ára og eldri

Bakflæðissjúkdómur í vélinda (GERD)

- *Meðferð á sáramyndandi bólgu vegna bakflæðis í vélinda*
40 mg einu sinni á dag í 4 vikur.
Mælt er með fjögurra vikna meðferð til viðbótar handa þeim sjúklingum þar sem vélindabólga hefur ekki hjaðnað eða ef einkenni eru enn til staðar.
- *Langvarandi meðferð til að koma í veg fyrir að bólga í vélinda taki sig upp að nýju*
20 mg einu sinni á dag.
- *Meðferð við einkennum bakflæðissjúkdóms í vélinda (GERD)*
20 mg einu sinni á dag handa sjúklingum sem ekki eru með vélindabólgu. Ef ekki næst stjórn á einkennum eftir 4 vikur skal rannsaka sjúklinginn frekar. Eftir að einkennum hafa horfið, má halda þeim niðri með því að taka 20 mg einu sinni á dag.

Meðferð á skeifugarnarsári af völdum *Helicobacter pylori*

Þegar valin er viðeigandi 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 - 40 kg | Samsett meðferð með tveimur sýklalyfjum: Esomeprazol Krka 20 mg, amoxicillin 75 mg og clarithromycin 7,5 mg/kg líkamsþunga, öll gefin samtímis tvisvar á dag í eina viku. |
| > 40 kg | Samsett meðferð með tveimur sýklalyfjum: Esomeprazol Krka 20 mg, amoxicillin 1 g og clarithromycin 50 mg, öll gefin samtímis tvisvar á dag í eina viku. |

Börn yngri en 12 ára

Esomeprazol Krka er ekki ætlað til notkunar handa börnum yngri en 12 ára, vegna þess að upplýsingar

liggja ekki fyrir.

Lyfjagjöf

Hylkin á að gleypa heil með svolitlu vatni. Hylkin má hvorki tyggja né mylja.

Fyrir sjúklinga sem eiga í erfiðleikum með að kyngja, má einnig opna hylkin og blanda kúlunum í hálfu glas af ókolsýrðu vatni. Ekki má nota aðra vökva vegna þess að sýruhjúpurinn gæti leyst upp. Drekkið vatnið með kúlunum strax, eða innan 30 mínútna. Skolið glasið að innan með ½ glasi af vatni og drekkið. Hvorki má tyggja né mylja kúlurnar.

Fyrir sjúklinga sem ekki geta kyngt má opna hylkin og blanda kúlunum saman við ókolsýrt vatn og gefa um magaslöngu (stærð $\geq 16\text{Fr}$) (sjá kafla 6.6).

Ekki skal borða þurrkhylið sem er í töfluglasinu.

4.3 Frábendingar

Þekkt ofnæmi fyrir virka efninu, benzimidazol samböndum eða öðrum innihaldsefnum lyfsins sem talin eru upp í kafla 6.1.

Ekki má 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, vegna þess að meðferð með Esomeprazol Krka getur dregið úr einkennum og seinkað sjúkdómsgreiningu.

Langtíma meðferð

Sjúklingar á langtíma meðferð (sérstaklega ef meðferð varir lengur en í eitt ár) skulu vera undir reglulegu eftirliti.

Meðferð eftir þörfum

Sjúklingum sem nota lyfið eftir þörfum skal leiðbeina um að hafa samband við lækinn ef eðli einkenna breytist.

Uppræting á *Helicobacter pylori*

Þegar esomeprazoli er ávísað til upprætingar á *Helicobacter pylori* verður að hafa í huga hugsanlegar milliverkanir allra virku efnanna sem notuð eru í þriggja lyfja meðferðinni. Clarithromycin er öflugur CYP3A4 hemill og því skal hafa í huga frábendingar og milliverkanir clarithromycins þegar þriggja lyfja meðferð er notuð handa sjúklingum, sem nota önnur virk efni sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4, eins og cisaprid.

Sýkingar í metlingarvegi

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

Frásog B₁₂-vítamíns

Esomeprazol, eins og öll sýruhemjandi lyf, geta dregið úr frásogi B₁₂ (cyanocobalamins) vegna sýruskortis eða sýruleysis. Þetta skal hafa í huga hjá sjúklingum, á langtíma meðferð, með skertan líkamsforða eða áhættuþætti tengda skertu frásogi B₁₂-vítamíns.

Blóðmagnesiumlækkun

Tilkynnt hefur verið um alvarlega blóðmagnesiumlækkun hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð

með prótónpumpuhemlum, eins og esomeprazoli, í a.m.k. þrjá mánuði og í flestum tilvikum eitt ár. Alvarleg einkenni blóðmagnesiumlækkunar, eins og þreyta, kalkstjarfi (tetany), óráð, krampar, sundl og sleglataktruflanir geta komið fram, en þau geta verið dulin í upphafi og því hætta á að þau greinist ekki. Hjá flestum sjúklingum sem orðið hafa fyrir áhrifum gekk blóðmagnesiumlækkunin til baka eftir að magnesiumuppbót var gefin og meðferð með prótónpumpuhemlinum hætt.

Hjá sjúklingum sem gert er ráð fyrir að verði í meðferð í langan tíma eða sem nota prótónpumpuhemla með digoxini eða lyfjum sem geta valdið blóðmagnesiumlækkun (t.d. þvagræsilyfjum), skal heilbrigðisstarfsfólk íhuga að mæla þéttni magnesiums áður en meðferð með prótónpumpuhemlum er hafin og reglulega meðan á henni stendur.

Hætta á beinbroti

Prótónpumpuhemlar, einkum við notkun í stórum skömmtum og í langan tíma (>1 ár), geta aukið hættuna á mjaðmar-, úlnliðs-, og hryggbrotum lítils háttar, aðallega hjá öldruðum eða ef aðrir þekktir áhættuþættir eru til staðar. Áhorfsrannsóknir benda til að prótónpumpuhemlar geti aukið heildaráhættu á broti um 10-40%. Hluti þessarar aukningar getur verið af völdum annarra áhættuþátta. Sjúklingar í áhættuhópi gagnvart beinþynningu skulu fá meðferð samkvæmt þeim klínísku leiðbeiningum sem í gildi eru og taka fullnægjandi magn af D-vítamíni og kalki.

Meðalbráður húðhelluroði (subacute cutaneous lupus erythematosus (SCLE))

Prótónpumpuhemlar tengjast mjög sjaldgæfum tilvikum um meðalbráðan húðhelluroða (SCLE). Komi meinsemd fram, einkum á svæðum sem eru útsett fyrir sólarljósi, og ef henni fylgja liðverkir, skal sjúklingurinn tafarlaust leita læknaaðstoðar og skal heilbrigðisstarfsmaðurinn íhuga að hætta meðferð með Esomeprazol Krka. Hafi meðalbráður húðhelluroði komið fram við fyrri meðferð með prótónpumpuhemli getur verið aukin hætta á að meðalbráður húðhelluroði komi fram við meðferð með öðrum prótónpumpuhemlum.

Samsett meðferð með öðrum lyfjum

Samhliðanotkun esomeprazols og atazanavirs er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5). Ef samhliðanotkun atazanavirs og prótónpumpuhemils er talin óhjákvæmileg, er mælt með nákvæmu klínísku eftirliti ásamt því að auka skammt atazanavirs í 400 mg og gefa 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 hugsanlegar milliverkanir við lyf sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP2C19. Milliverkun hefur sést milli clopidogrels og omeprazols (sjá kafla 4.5). Klínísk þýðing þessarar milliverkunar er óljós. 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).

Áhrif á niðurstöður rannsókna

Hækkað gildi Chromograníns A (CgA) getur haft áhrif á rannsóknir á taugainnkirtlaæxlum. Til að koma í veg fyrir þessi áhrif skal stöðva meðferð með Esomeprazol Krka 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.

Súkrósi

Esomeprazol Krka inniheldur súkrósa. Sjúklingar með frúktósaþþól, glúkósa-galaktósavanfrásog eða súkrósa-ísómaltaþþurrð, sem eru mjög sjaldgæfir arfgengir kvillar, skulu ekki nota lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju hylki, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

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.

Klínísk þýðing og verkunarháttur þessara milliverkana, sem greint hefur verið frá, liggja ekki alltaf fyrir. Hækkun pH í maga, meðan á meðferð með omeprazoli stendur, getur breytt frásogi próteasahemlanna. Einnig er hugsanlegt að milliverkunin sé af völdum hindrunar á CYP2C19.

Tilkynnt hefur verið um minnkun á þéttni atazanavirs og nelfinavirs í sermi þegar þau eru gefin ásamt omeprazoli og ekki er mælt með samhliðanotkun. Samhliðanotkun omeprazols (40 mg á dag) og atazanavirs 300 mg/ritonavirs 100 mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum skerti verulega útsetningu fyrir atazanaviri (u.þ.b. 75% minnkun á AUC og C_{max} og C_{min}). Stækkun á atazanavir skammtinum í 400 mg bætti ekki upp áhrif omeprazols á útsetningu fyrir atazanaviri. Gjöf omeprazols (20 mg einu sinni á dag) samhliða atazanaviri 400 mg/ritonaviri 100 mg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði útsetningu fyrir atazanaviri um u.þ.b. 30% samanborið við útsetninguna sem kom fram með atazanaviri 300 mg/ritonaviri 100 mg einu sinni á dag án omeprazols, 20 mg einu sinni á dag. Samhliða gjöf omeprazols (40 mg einu sinni á dag) lækkaði AUC, C_{max} og C_{min} fyrir nelfinavir að meðaltali um 36-39% og AUC, C_{max} og C_{min} fyrir lyfjafræðilega virka umbrotsefnið M8 um að meðaltali 75-92%. Vegna svipaðra lyfhrifa og lyfjahvarfafræðilegra eiginleika omeprazols og esomeprazols, er ekki mælt með samhliðagjöf (sjá kafla 4.4) esomeprazols og atazanavirs og ekki má nota esomeprazol samhliða nelfinaviri (sjá kafla 4.3).

Tilkynnt hefur verið um aukna þéttni saquinavirs (samhliða ritonaviri) í sermi (80-100%) við samhliðameðferð með omeprazoli (40 mg á dag). Meðferð með omeprazoli, 20 mg á dag, hafði engin áhrif á útsetningu fyrir darunaviri (samhliða ritonaviri) og amprenaviri (samhliða ritonaviri). Meðferð með esomeprazoli, 20 mg á dag, hafði engin áhrif á útsetningu fyrir amprenaviri (með og án ritonavirs samhliða). Meðferð með omeprazoli, 40 mg á dag, hafði engin áhrif á útsetningu fyrir lopinaviri (samhliða ritonaviri).

Methotexat

Hjá sumum sjúklingum hefur verið greint frá aukningu methotrexats í sermi þegar það var gefið samhliða prótónpumpuhemlum. Þegar gefnir eru stórir skammtar af methotrexati getur verið nauðsynlegt að stöðva meðferð með omeprazoli tímabundið.

Tacrolimus

Greint hefur verið frá því að samhliðagjöf omeprazols auki þéttni tacrolimus í sermi.

Auka skal eftirlit með þéttni tacrolimus og nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun) og aðlaga skammta af tacrolimus ef þörf krefur.

Lyf með frásog háð sýrustigi

Magasýrubæling við meðferð með esomeprazoli og öðrum prótónpumpuhemlum, 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 frásog lyfja eins og ketoconazols, itraconazols og erlotinibs minnkað og frásog digoxins getur aukist meðan á meðferð með esomeprazoli stendur. Samhliðameðferð með omeprazoli (20 mg á dag) og digoxini hjá heilbrigðum einstaklingum jók aðgengi digoxins um 10% (og allt að 30% hjá tveimur af 10 einstaklingum). Mjög sjaldan hefur verið tilkynnt um eiturverkun af völdum digoxins. Þó skal gæta varúðar þegar esomeprazol er gefið öldruðum sjúklingum í stórum skömmtum. Í þeim tilfellum skal auka eftirlit með digoxini.

Lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19

Esomeprazol hamlar CYP2C19, sem er aðalumbrotsensím esomeprazols. Þegar esomeprazol er notað ásamt virkum efnum sem umbrotna fyrir tilstilli CYP2C19, eins og diazepam, citaloprami, imipramini, clomipramini, fenytoini o.s.frv., getur það valdið aukinni plasmabéttni þessara virku efna 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.

Phenytoin

Við samhliðanotkun 40 mg af esomeprazoli jókst minnsta plasmabéttni fenytoins um 13% hjá flogaveikum sjúklingum. Ráðlagt er að fylgjast með plasmabéttni fenytoins 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%.

Cilostol

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 aukning varð á hámarksplasmabéttni cisaprids. Örlítil lenging á QTc bili, sem kom í ljós eftir notkun á cisapridi einu sér, varð ekki meiri þegar cisaprid var notað ásamt esomeprazoli (sjá einnig 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 virku umbrotsefni clopidogrels um að meðaltali 40% og leiðir til að meðaltali 14% minnkunar hámarkshömlunar (ADP virkjaðrar) á samloðun blóðflagna.

Þegar clopidogrel var gefið ásamt föstum samsettum skammti af esomeprazoli 20 mg + asetýlsalisýlsýru 81 mg, samanborið við notkun klópídógreis eingöngu, í rannsókn hjá heilbrigðum einstaklingum minnkaði útsetning fyrir virku 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).

Mótsagnakenndar upplýsingar hafa komið fram bæði í áhorfsrannsóknum og klínískum rannsóknum varðandi klíniska þýðingu lyfjahvarfa-/lyfhrifamilliverkunar esomeprazols, hvað varðar alvarlega sjúkdóma í hjarta- og æðakerfi. Í varúðarskyni skal forðast samhliða notkun clopidogrels.

Lyf sem hafa verið rannsökuð og hafa engar klínískt mikilvægar milliverkanir

Amoxicillin og quinidin

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

Naproxen eða rofecoxib

Í rannsóknum, sem stóðu yfir í skamman tíma, þar sem lagt var mat á samhliðanotkun esomeprazols og annaðhvort naproxens eða rofecoxibs, komu ekki fram neinar lyfjahvarfamilliverkanir sem höfðu klínísku þýðingu.

Áhrif annarra virkra efna 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 fyrir esomeprazoli. 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.

Lyf sem virkja CYP2C19 og/eða CYP3A4

Lyf sem vitað er að virkja CYP2C19 eða CYP3A4 eða bæði (svo sem rifampicin og jóhannesartjurt), geta leitt til minnkaðrar 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 Esomeprazol Krka 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 eiturverkanir 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 um þungaðar konur (á milli 300-1.000 fæðingar) benda ekki til að esomeprazol hafi vansköpunarvaldandi áhrif eða eiturverkanir á fóstur/nýbura.

Dýrarannsóknir benda hvorki til beinna né óbeinna skaðlegra áhrifa hvað varðar eiturverkun 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/ungbörn. Því á ekki að nota Esomeprazol Krka hjá konum með barn á brjósti.

Frjósemi

Dýrarannsóknir með óljósvirkri (racemic) blöndu af omeprazoli, sem gefið var til inntöku, benda ekki til áhrifa á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Esomeprazol hefur væg áhrif á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir eins og sundl (sjaldgæft) og þokusýn (mjög sjaldgæft) (sjá kafla 4.8). Sjúklingar skulu ekki aka eða stjórna vélum ef þeir finna fyrir áhrifum.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Höfuðverkur, kviðverkur, niðurgangur og ógleði eru meðal algengustu aukaverkana sem tilkynnt hefur verið um í klínískum rannsóknum (og einnig eftir markaðssetningu). Auk þess eru upplýsingar um öryggi svipaðar fyrir mismunandi lyfjaform, ábendingar, aldurshópa og sjúklingahópa. Engar skammtaháðar aukaverkanir hafa komið fram.

Tafla yfir aukaverkanir

Í klínískum rannsóknum á esomeprazoli og eftir markaðssetningu hafa eftirtaldar aukaverkanir komið fram eða eru 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 | Aukaverkun |
|-----------------------------------|----------------------|---|
| Blóð og eitlar | Mjög sjaldgæfar | Hvítfrumnafæð, blóðflagnafæð |
| | Koma örsjaldan fyrir | Kyrningahrap, blóðfrumnafæð |
| Ónæmiskerfi | Mjög sjaldgæfar | Ofnæmisviðbrögð, t.d. hiti, ofsabjúgur og bráðaofnæmi/lost |
| Efnaskipti og næring | Sjaldgæfar | Bjúgur í útlimum |
| | Mjög sjaldgæfar | Blóðnatríumlækkun |
| | Tíðni ekki þekkt | Blóðmagnesiumlækkun (<i>sjá kafla 4.4</i>); veruleg blóðmagnesiumlækkun getur tengst blóðkalsíumlækkun. Blóðmagnesiumlækkun getur einnig tengst blóðkalíumlækkun. |
| Geðræn vandamál | Sjaldgæfar | Svefnleysi |
| | Mjög sjaldgæfar | Æsingur, rugl, þunglyndi |
| | Koma örsjaldan fyrir | Árásargirni, ofskynjanir |
| Taugakerfi | Algengar | Höfuðverkur |
| | Sjaldgæfar | Sundl, dofi/doði, svefnldrungi |
| | Mjög sjaldgæfar | Truflanir á bragðskyni |
| Augu | Mjög sjaldgæfar | Þokusjón |
| Eyru og vöfundarhús | Sjaldgæfar | Svimi |
| Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti | Mjög sjaldgæfar | Berkjukrampi |
| Meltingarfæri | Algengar | Kviðverkur, 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 | Lifrabílun, heilakvilli hjá sjúklingum með lifrarsjúkdóm |
| Húð og undirhúð | Sjaldgæfar | Húðbólga, kláði, útbrot, ofsakláði |
| | Mjög sjaldgæfar | Hármissir, ljósnæmi |
| | Koma örsjaldan fyrir | Regnbogaroðasótt, Stevens-Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis) |
| | Tíðni ekki þekkt | Meðalbráður húðhelluroði (sjá kafla 4.4) |
| Stoðkerfi og stoðvefur | Sjaldgæfar | Beinbrot í mjögð, úlnlið eða hrygg (sjá kafla 4.4) |
| | Mjög sjaldgæfar | Liðverkur, vöðvaverkur |
| | Koma örsjaldan fyrir | Máttleysi í vöðvum |
| Nýru og þvagfæri | Koma örsjaldan fyrir | Millivefsbólga í nýra; hjá sumum sjúklingum hefur verið tilkynnt um samhliða nýrnabilun |
| 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 Ofskömmun

Takmörkuð reynsla liggur fyrir hvað varðar ofskömmun 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 því ekki auðvelt að fjarlægja það með skilun. Eins og við á um alla ofskömmun, 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: A02BC05.

Esomeprazol er S-handhverfa omeprazols og dregur úr seytingu magasýru og er verkunarháttur mjög sértækur. Það hindrar sértækt sýrupumpuna í parietal frumum. 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) parietalfrumna, vegna þess að það hindrar ensímið H^+K^+ -ATPasa – sýrupumpuna og hindrar bæði grunn og örvaða sýruseytingu.

Lyfhrif

Eftir inntöku á 20 mg eða 40 mg af esomeprazoli hefst verkun innan einnar klst. Eftir endurtekna notkun 20 mg af esomeprazoli einu sinni á dag í fimm daga, minnkaði meðal hámarks-sýruseyting 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 útsetningar (exposure).

Hjöðnun vélindabólgu vegna bakflæðis kom fram hjá um 78% sjúklinga með 40 mg af esomeprazoli eftir fjórar vikur og hjá um 93% eftir átta vikur.

Einnar viku meðferð með esomeprazoli, 20 mg tvisvar sinnum á dag ásamt viðeigandi sýklalyfjum, leiddi til árangursríkrar upprætningar á *H. pylori* hjá um 90% sjúklinga.

Eftir meðferð í eina viku til upprætningar *H. pylori* er ekki þörf á áframhaldandi meðferð með sýruhemjandi virku efni einu sér, til þess að sár grói á árangursríkan hátt og einkenni lagist, þegar um er að ræða skeifugarnarsár án fylgikvilla.

Í slembiraðaðri, tvíblindri klínískri rannsókn með samanburði við lyfleysu var sjúklingum með blæðingu frá magasári, staðfesta með holspeglun sem Forrest Ia, Ib, IIa eða IIb (9%, 43%, 38% og 10% talið í sömu röð), slembiraðað á esomeprazol innrennslislausn (n=375) eða lyfleysu (n=389). Eftir að blæðingarstöðvun hafði verið staðfest, með holspeglun, fengu sjúklingar annað hvort 80 mg af esomeprazoli sem innrennslis í bláæð á 30 mínútum fylgt eftir með stöðugu innrennslis af 8 mg á klukkustund eða lyfleysu í 72 klst. Eftir 72 klst. fengu allir sjúklingar 40 mg af esomeprazoli til inntöku, sem sýruhamlandi meðferð í 27 daga. Tíðni endurtekinna blæðinga innan 3 daga var 5,9% hjá þeim sem fengu esomeprazol en 10,3% hjá þeim sem fengu lyfleysu. 30 dögum eftir að meðferð lauk var tíðni endurtekinna blæðinga 7,7% hjá þeim sem fengu esomeprazol en 13,6% hjá þeim sem fengu lyfleysu.

Á meðan á meðferð stendur með lyfjum sem hindra seytingu eykst magn gastríns í sermi sem viðbrögð við minnkaðri seytingu á magasýrum. Gildi CgA hækkar 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 (enterochromaffin-like) frumna, sem hugsanlega tengist aukinni þéttni gastríns í sermi, hefur komið fram bæði hjá börnum og fullorðnum við langvarandi meðferð með esomeprazoli. Niðurstöðurnar eru ekki taldar hafa neina klíníska þýðingu.

Við langvarandi meðferð með virkum efnum 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. Meðferð með prótónpumpuhemlum getur því aukið lítillaga hættu á sýkingum í meltingarvegi, eins og t.d. af völdum *Salmonella* og *Campylobacter* og hugsanlega einnig *Clostridium* hjá sjúklingum á spítala.

Klínísk verkun

Í tveimur rannsóknum þar sem ranitidin var notað sem virkt samanburðarlyf, verkaði esomeprazol betur en ranitidin við að græða magasár hjá sjúklingum sem notuðu bólgueyðandi gigtarlyf (NSAID), þar með talið COX-2 sérhæfð bólgueyðandi gigtarlyf.

Í tveimur rannsóknum þar sem lyfleysa var notuð til samanburðar, verkaði esomeprazol marktækt betur til að koma í veg fyrir maga- og skeifugarnarsár hjá sjúklingum sem fengu meðferð með bólgueyðandi gigtarlyfjum (aldur > 60 ára og/eða með magasár fyrir), þar með talið COX-2 sérhæfð bólgueyðandi gigtarlyf.

Börn

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

5.2 Lyfjahlvörð

Frásög

Esomeprazol er ekki sýrustöðugt og þess vegna er það gefið til inntöku sem sýruhjúpkyrni. 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 dag. Samsvarandi gildi fyrir 20 mg esomeprazols eru 50% og 68%, talið í sömu röð.

Fæðuneysla bæði seinkar og dregur úr frásogi esomeprazols, enda þótt það hafi engin marktæk áhrif á verkon esomeprazols á sýrustig magans.

Dreifing

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

Umbrot

Esomeprazol er algjörlega umbrotið fyrir tilstilli cýtókróm P450 kerfisins (CYP). Aðalumbrot lyfsins er háð hinu fjölforma 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 endurspeglar aðallega lyfjahlvörð hjá einstaklingum með virkt CYP2C19 ensím og sem eru þar af leiðandi með mikið umbrot.

Heildar plasmaúthreinsun er um 17 l/klst. eftir stakan skammt og um 9 l/klst. eftir endurtekna notkun. Brotthvarfs-helmingunartími í plasma er um 1,3 klst. eftir endurtekna skammta einu sinni á dag. Brotthvarf esomeprazols úr plasma er algjört á milli skammta og engin tilhneiging er til uppsöfnunar við notkun einu sinni á dag.

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 móðurefninu finnst á óbreyttu formi í þvagi.

Línulegt/ólínulegt samband

Lyfjahlvörð esomeprazols hafa verið rannsökuð fyrir skammta sem eru allt að 40 mg tvisvar sinnum á dag. Flatarmál undir plasmáþéttu-tíma ferli (AUC) eykst við endurtekna notkun á esomeprazoli. Aukningin er skammtaháð og veldur stækkun á AUC sem er í meira en réttu hlutfalli við skammtinn eftir endurtekna skömmtun. Þessi tíma- og skammtaháða aukning er vegna minni umbrota við fyrstu umferð um lifur og minni almennrar úthreinsunar, sennilega vegna hömlunar á CYP2C19 ensímið af

völdum esomeprazols og/eða sulfónumbrotsefnis þess.

Sérstakir sjúklingahópar

Einstaklingar með lítið umbrot

Um $2,9 \pm 1,5\%$ sjúklinga skortir virkt CYP2C19 ensím, sem hægir á umbrotum hjá þeim.

Hjá þessum einstaklingum verður umbrot esomeprazols líklega aðallega fyrir tilstilli CYP3A4.

Eftir endurtekna notkun 40 mg af esomeprazoli einu sinni á dag, er flatarmál undir plasmabéttni-tíma ferli að meðaltali um 100% stærra hjá þeim sem eru með lítið umbrot samanborið við þá sem eru með virkt CYP2C19 ensím (mikið umbrot). Meðal hámarks-plasmabéttni 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 væga til í meðallagi mikið 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 skerta lifrarstarfsemi.

Hvorki esomeprazol né umbrotsefni þess hafa tilhneigingu til uppsöfnunar við notkun einu sinni á dag.

Skert nýrnastarfsemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á 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 hámarksþéttni í plasma (t_{max}) var náð svipaður hjá 12 - 18 ára unglingum og fullorðnum fyrir báða esomeprazolskammtana.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar hafa ekki sýnt fram á neina sérstaka áhættu fyrir menn, á grundvelli hefðbundinna rannsókna á lyfjafræðilegu öryggi, eiturverkun eftir endurtekna skammta, eiturverkun á erfðaefni, krabbameinsvaldandi áhrifum og eiturverkun á æxlun og þroska. Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum, en komu fram í dýrarrannsóknum við útsetningu sem var svipuð útsetningu við klíníska notkun og hugsanlega hafa þýðingu við klíníska notkun voru eftirfarandi:

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum á rottur, með blöndu af báðum handhverfunum, hafa sýnt offjölgun ECL-fruma í maga og ækli (carcinoids). Þessi áhrif á maga rotta eru vegna viðvarandi, umtalsverðrar blóðgastrínhækkunar, sem er afleiðing minnkaðrar magasýrumyndunar og sjást eftir langvarandi meðferð rotta með lyfjum sem hamla magasýruseytingu.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkis (kúlur):

Súkrósi
Maíssterkja
Póvídón K30
Natríum lárýlsúlfat
Pólý(vínýlalkóhól)
Títan tvíoxíð (E171)
Makrógól 3000
Makrógól 6000
Talkúm
Þungt magnesíum karbónat
Metakrýlsýru-etýlakrýlat samfjölíða (1:1)
Pólýsorbit 80

Hylkið sjálf:

Gelatín
Títan tvíoxíð (E171)
Rautt járnnoxíð (E172)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

Þynnupakkning/HDPE töfluflát:
2 ár

HDPE töfluflát eftir að það er opnað:
Lyfið skal nota innan 6 mánaða. Geymið töfluflátið vel lokað til varnar gegn raka.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Þynnupakkningar gerð úr OPA/ál/PE + DES-filmu/ál + PE þynnu
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Þynnupakkning gerð úr OPA/ál/PVC/álþynnu
Geymið við lægri hita en 30°C.
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

HDPE töfluflát
Geymið glasið vel lokað til varnar gegn raka.
Geymsluskilyrði eftir að flátið er opnað, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Þynnupakkningar (OPA/-ál/-PE + DES-filmaþurrkefni/ál + PE þynna): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 100 magasýrupolin hörð hylki í öskju.
Þynnupakkning (OPA/ál/PVC/álþynna): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 og 100 magasýrupolin hörð hylki í öskju.
HDPE töfluflát með PP loki með þurrkhyli: 98 magasýrupolin hörð hylki og þurrkhyli í öskju.
Ekki gleypa þurrkhylið sem er í töfluflátinu.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Gjöf lyfsins um magaslöngu (stærð $\geq 16\text{Fr}$)

1. Opnið hylkið og látið kúlurnar í viðeigandi sprautu og fyllið sprautuna með u.þ.b. 25 ml af vatni og u.þ.b. 5 ml af lofti.
Fyrir sumar slöngur getur reynst nauðsynlegt að nota 50 ml af vatni til að koma í veg fyrir að kúlurnar stíflist slönguna.
2. Hristið sprautuna strax til að dreifa kúlunum jafnt um dreifuna.
3. Haldið sprautunni þannig að oddurinn vísi upp og gangið úr skugga um að hann sé ekki stíflaður.
4. Haldið sprautunni þannig að oddurinn vísi enn upp á meðan sprautan er tengd við slönguna.
5. Hristið sprautuna og komið henni fyrir þannig að oddurinn vísi niður. Sprautið strax 5-10 ml í slönguna. Eftir inndælingu á að snúa sprautunni við og hrista hana (oddurinn á sprautunni verður að vísa upp til að koma í veg fyrir að hann stíflist).
6. Snúið sprautunni þannig að oddurinn vísi niður og sprautið strax öðrum 5-10 ml í slönguna. Endurtakið þar til sprautan hefur verið tæmd.
7. Fyllið sprautuna með 25 ml af vatni og 5 ml af lofti og endurtakið lið 5 ef þarf til að skola allar leifar af lyfinu úr sprautunni. Fyrir sumar slöngur getur þurft 50 ml af vatni.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Krka Sverige AB
Göta Ark 175
118 172 Stochholm
Svíþjóð

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/11/043/01-02

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 16. júní 2011.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis 10. mars 2016.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

2. september 2020.