

**Nexium** (Parallellimporterat)**MR EF****Cross Pharma AB**

Enterogranulat till oral suspension i dospåse 10 mg

Avregistreringsdatum: 2019-01-31 (Tillhandahålls ej)

Inga avvikelser.

Syrahämmande medel - protonpumphämmare

Visa information om det parallellimporterade läkemedlet

**Aktiv substans:**

Esomeprazol

**ATC-kod:**

A02BC05

För information om det avregistrerade läkemedlet omfattas av Läkemedelsförsäkringen, kontakta Läkemedelsförsäkringen.

Läs mer om avregistrerade läkemedel

Texten nedan gäller för:

**Nexium** enterogranulat till oral suspension i dospåse 10 mg**FASS-text:** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.**Texten är baserad på produktresumé: 2020-02-21.*

Texten nedan hämtas från Fass-texten för Nexium, Grunenthal Sweden, förutom avsnitten Innehåll och Förpackningsinformation som avser Nexium, Cross Pharma AB.

## **Indikationer**

Nexium oral suspension är primärt indicerad för:

### **Pediatrik population**

#### ***Barn i åldern 1-11 år***

##### *Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)*

- behandling av endoskopiskt verifierad erosiv refluxesofagit
- symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)

#### ***Barn över 4 års ålder***

I kombination med antibiotika vid behandling av duodenalsår orsakade av *Helicobacter pylori*

#### **Vuxna och ungdomar från 12 års ålder**

För indikationer hos patienter från 12 års ålder refereras till produktresumé Nexium enterotabletter.

Nexium oral suspension kan också användas av patienter som har svårt att svälja dispergerade Nexium enterotabletter.

## **Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen, mot substituerade benzimidazoler eller mot något hjälpämne som anges i Innehåll.

Esomeprazol ska inte användas samtidigt med nelfinavir (se Interaktioner).

## Dosering

### Pediatrik population

#### ***Barn 1-11 år med kroppsvikt $\geq$ 10 kg***

#### *Gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)*

- *Behandling av endoskopiskt verifierad erosiv refluxesofagit*

Kroppsvikt  $\geq$  10 kg - < 20 kg: 10 mg 1 gång dagligen i 8 veckor

Kroppsvikt  $\geq$  20 kg: 10 mg eller 20 mg 1 gång dagligen i 8 veckor

- *Symtomatisk behandling av gastroesofageal refluxsjukdom (GERD)*

10 mg 1 gång dagligen i upp till 8 veckor.

Doser över 1 mg/kg/dag har inte studerats.

#### *Barn över 4 års ålder*

*Behandling av duodenalsår orsakade av Helicobacter pylori:* Vid val av lämplig kombinationsbehandling ska hänsyn tas till officiella nationella, regionala och lokala riktlinjer för bakterieresistens, behandlingstid (vanligen 7 dagar, men ibland upp till 14 dagar) och lämplig användning av antibakteriella medel. Behandlingen ska övervakas av en specialist.

Doseringsrekommendationen är:

Vikt	Dosering
------	----------

<30 kg	Kombination med två antibiotika: Nexium 10 mg, amoxicillin 25 mg/kg kroppsvikt och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.
30-40 kg	Kombination med två antibiotika: Nexium 20 mg, amoxicillin 750 mg och klaritromycin 7,5 mg/kg kroppsvikt administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.
>40 kg	Kombination med två antibiotika: Nexium 20 mg, amoxicillin 1 g och klaritromycin 500 mg administreras samtidigt två gånger dagligen i en vecka.

### *Barn under 1 år*

Erfarenhet av behandling med esomeprazol hos spädbarn <1 år är begränsad och behandling rekommenderas därför inte (se Farmakodynamik).

### *Vuxna och barn från 12 års ålder*

Information om dosering för patienter från 12 års ålder finns i produktresumén för Nexium enterotablett.

### *Speciella populationer*

*Nedsatt njurfunktion:* Dosjustering är inte nödvändig för patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom erfarenheten med esomeprazol är begränsad vid behandling av patienter med starkt nedsatt njurfunktion, bör sådana patienter behandlas med försiktighet (se Farmakokinetik).

*Nedsatt leverfunktion:* Dosjustering är inte nödvändig för patienter med mild till måttlig nedsättning av leverfunktionen. För patienter  $\geq 12$  år med gravt nedsatt leverfunktion bör en maximal dos på 20 mg inte överskridas. För barn 1-11 år med gravt nedsatt leverfunktion, bör en maximal dos på 10 mg inte överskridas (se Farmakokinetik).

*Äldre:* Dosjustering är inte nödvändig hos äldre patienter.

### *Administreringsätt*

För en 10 mg dos ska innehållet från 1 dospåse blandas i ett glas med 15 ml vatten. För en 20 mg dos ska innehållet från 2 dospåsar blandas i ett glas med 30 ml vatten. Använd inte kolsyrat vatten. Rör om tills granulatet lösts upp och låt blandningen stå i ett par minuter tills en suspension har bildats. Rör om igen och drick upp vätskan inom 30 minuter. Granulatkornen får inte tuggas eller krossas. Skölj efter med 15 ml vatten för att få med alla kornen.

För iordningställande och administreringsanvisningar till patienter med ventrikelsond se Hållbarhet, förvaring och hantering.

## **Varningar och försiktighet**

Om patienten uppvisar något alarmsymtom (t ex markant oavsiktlig viktninskning, upprepade kräkningar, dysfagi,

hematemes eller melena) samt om ventrikelsår misstänks eller diagnostiserats skall malignitet uteslutas, eftersom behandling med Nexium kan lindra symtomen och därmed fördröja diagnosen.

### *Långtidsbehandling*

Patienter som långtidsbehandlas (särskilt de som behandlas mer än ett år), skall följas upp regelbundet. Långtidsbehandling är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre, se Indikationer)

### *Vid-behovsbehandling*

Patienter, som ordinerats vid-behovsdosering, skall uppmanas ta kontakt med sin läkare om symtomens karaktär förändras.

Vid-behovsdosering till barn har inte studerats och rekommenderas därför inte till denna patientgrupp.

### *Eradikering av *Helicobacter pylori**

Vid behandling med esomeprazol för eradikering av *Helicobacter pylori* skall interaktioner med alla läkemedel, som ingår i trippelbehandlingen, beaktas. Klaritromycin är en potent hämmare av CYP3A4 och därför bör kontraindikationer och interaktioner för klaritromycin beaktas när trippelterapi används till patienter, som samtidigt tar andra läkemedel som metaboliseras via CYP3A4, såsom cisaprid.

### *Gastrointestinala infektioner*

Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom Salmonella och Campylobacter (se Farmakodynamik).

### *Absorption av vitamin B12*

Esomeprazol kan, liksom alla syrehämmande läkemedel, minska

absorption av vitamin B12 (cyanokobalamin) på grund av hypo- eller aklorhydri. Detta bör beaktas hos patienter med minskade kroppsdepåer eller riskfaktorer för minskad absorption av vitamin B12 vid långtidsbehandling.

### *Hypomagnesemi*

Allvarlig hypomagnesemi har rapporterats hos patienter som behandlats med protonpumpshämmare såsom esomeprazol. Patienterna hade behandlats under minst tre månader och i de flesta fall under ett år. Allvarliga tecken på hypomagnesemi såsom utmattning, tetani, delirium, kramper, yrsel och ventrikulär arrytmi kan förekomma, men symtomen kan komma smygande och kan därför förbises. De flesta patienter med hypomagnesemi, förbättrades efter substitutionsbehandling med magnesium och genom att avbryta behandlingen med protonpumpshämmare. När patienter förväntas behandlas med protonpumpshämmare under längre tid eller när patienter tar protonpumpshämmare i kombination med digoxin eller andra läkemedel som kan orsaka hypomagnesemi (t ex diuretika) bör magnesiumnivåerna mätas innan behandling med protonpumpshämmare påbörjas och följas under behandlingen.

### *Risk för frakturer*

Protonpumpshämmare, särskilt om de används i höga doser och under längre tid (över 1 år) kan leda till en något ökad risk för höft-, handleds- och kotfrakturer, framför allt hos äldre eller hos patienter med andra kända riskfaktorer. Observationella studier tyder på att protonpumpshämmare kan öka den totala risken för frakturer med 10-40 %. Denna ökning kan delvis bero på andra

riskfaktorer. Patienter med risk för osteoporos ska behandlas enligt gällande kliniska riktlinjer och ett adekvat intag av vitamin D och kalcium ska tillgodoses.

### *Subakut kutan lupus erythematosus (SCLE)*

Protonpumpshämmare är förknippade med mycket sällsynta fall av SCLE. Om lesioner uppstår, särskilt på solexponerade hudområden, och om dessa åtföljs av artralgi, ska patienten söka vård snarast och läkaren ska överväga att sätta ut Nexium. SCLE efter föregående behandling med en protonpumpshämmare kan öka risken för SCLE med andra protonpumpshämmare.

### *Kombination med andra läkemedel*

Samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir rekommenderas inte (se Interaktioner). Om kombinationen av atazanavir med en protonpumpshämmare bedöms oundviklig rekommenderas noggrann klinisk övervakning i kombination med en ökning av dosen atazanavir till 400 mg med 100 mg ritonavir; esomeprazol 20 mg ska inte överskridas.

Esomeprazol är en CYP2C19-hämmare. När behandling med esomeprazol påbörjas eller avslutas ska risken för interaktioner med läkemedel som metaboliseras via CYP2C19 beaktas. En interaktion mellan klopidogrel och esomeprazol har observerats (se Interaktioner). Den kliniska relevansen av denna interaktion är oviss. För säkerhets skull ska samtidig användning av esomeprazol och klopidogrel undvikas.



Vid förskrivning av vid-behovsbehandling skall inverkan av interaktioner med andra läkemedel beaktas, eftersom plasmakoncentrationen av esomeprazol då kan fluktuera (se Interaktioner).

### *Sackaros och glukos*

Nexium innehåller sackaros och glukos. Patienter med sällsynta, ärftliga problem som fruktosintolerans, malabsorption av glukos-galaktos eller brist på enzymet sackaras-isomaltas, bör inte ta Nexium.

### *Interferens i laborietester*

Ökad kromogranin A(CgA)-nivå kan störa undersökningar för neuro endokrina tumörer. För att undvika denna störning ska behandling med esomeprazol avbrytas minst 5 dagar före CgA-mätningar (se Farmakodynamik). Om nivåerna av CgA och gastrin inte har återgått till referensintervallet efter den första mätningen ska mätningarna upprepas 14 dagar efter att behandlingen med protonpumpshämmare avbröts.

## **Interaktioner**

### *Effekter av esomeprazol på andra läkemedels farmakokinetik*

*Proteashämmare:* Omeprazol har rapporterats interagera med några proteashämmare. Den kliniska betydelsen och mekanismerna bakom dessa rapporterade interaktioner är inte alltid kända. Ökat pH i magen under omeprazolbehandling kan förändra absorptionen av proteashämmarna. Andra möjliga interaktionsmekanismer är via hämning av CYP 2C19. För atazanavir och nelfinavir har minskade serumnivåer rapporterats när de givits tillsammans med omeprazol och samtidig

administrering rekommenderas inte. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) och atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i en påtaglig minskning i total exponering av atazanavir (cirka 75 % minskning i AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$ ). En ökning av atazanavirdosen till 400 mg kompenserade inte för omeprazols inverkan på exponeringen av atazanavir. Samtidig administrering av omeprazol (20 mg 1 gång dagligen) med atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg till friska frivilliga resulterade i cirka 30 % minskad exponering av atazanavir jämfört med exponeringen som observerats med atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg 1 gång dagligen utan omeprazol 20 mg 1 gång dagligen. Samtidig administrering av omeprazol (40 mg 1 gång dagligen) reducerade mean nelvinavir AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  med 36–39 % och mean AUC,  $C_{max}$  och  $C_{min}$  för den farmakologiskt aktiva metaboliten M8 minskade med 75–92 %. På grund av liknande farmakodynamiska effekter och farmakokinetiska egenskaper av omeprazol och esomeprazol rekommenderas inte samtidig administrering av esomeprazol och atazanavir (se Varningar och försiktighet) och samtidig administrering av esomeprazol och nelfinavir är kontraindicerat (se Kontraindikationer).

För saquinavir (med samtidig ritonavir) har ökade serumnivåer (80–100 %) rapporterats vid samtidig omeprazolbehandling (40 mg 1 gång dagligen). Behandling med omeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av darunavir (med samtidig ritonavir) och amprenavir (med samtidig ritonavir). Behandling med esomeprazol 20 mg 1 gång dagligen hade ingen

effekt på exponeringen av amprenavir (med och utan samtidig ritonavir). Behandling med omeprazol 40 mg 1 gång dagligen hade ingen effekt på exponeringen av lopinavir (med samtidig ritonavir).

*Metotrexat:* När metotrexat ges tillsammans med någon protonpumpshämmare har metotrexatnivåerna ökat hos vissa patienter. Vid administrering av höga doser metotrexat kan ett tillfälligt uppehåll i esomeprazolbehandlingen behöva övervägas.

*Takrolimus:* Samtidig administrering av esomeprazol har rapporterats öka serumnivåerna av takrolimus. Förstärkt övervakning av takrolimuskoncentrationerna liksom njurfunktionen (kreatininclearance) bör ske, och doseringen av takrolimus justeras vid behov.

*Läkemedel med pH-beroende absorption:* Minskad intragastrisk surhetsgrad under behandling med esomeprazol och andra protonpumpshämmare kan minska eller öka absorptionen av läkemedel med absorption beroende på gastrisk pH. Liksom med andra läkemedel som minskar den intragastriska surhetsgraden kan absorptionen av ketokonazol, itraconazol och erlotinib minska och absorption av digoxin kan öka vid behandling med esomeprazol. Samtidig behandling av friska försökspersoner med esomeprazol (20 mg dagligen) och digoxin ökade biotillgängligheten av digoxin med 10 % (upp till 30 % hos två av tio försökspersoner). Digoxintoxicitet har sällan rapporterats. Försiktighet ska dock iakttas när esomeprazol ges i höga doser till äldre patienter. Den terapeutiska läkemedelsmonitoreringen av digoxin ska då utökas.

*Läkemedel som metaboliseras av CYP2C19:* Esomeprazol hämmar CYP2C19, som är det viktigaste enzymet i metabolismen av esomeprazol. När esomeprazol kombineras med andra läkemedel, som också metaboliseras via CYP2C19, t ex diazepam, citalopram, imipramin, klomipramin, fenytoin, kan plasmakoncentrationen av dessa läkemedel öka och en dossänkning kan behövas. Detta skall särskilt beaktas, när esomeprazol förskrivs som vid-behovsbehandling.

*Diazepam:* Samtidig administrering av 30 mg esomeprazol och diazepam ledde till en 45 % minskning av clearance av diazepam.

*Fenytoin:*

Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och fenytoin resulterade i en 13 % ökning av lägsta plasmanivå av fenytoin hos patienter med epilepsi. Plasmakoncentrationerna av fenytoin bör därför kontrolleras när behandling med esomeprazol påbörjas eller sätts ut.

*Vorikonazol:* Omeprazol (40 mg dagligen) ökade  $C_{max}$  och  $AUC_{\tau}$  för vorikonazol (ett CYP2C19 substrat) med 15 % respektive 41 %.

*Cisaprid:* Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol och cisaprid till friska försökspersoner resulterade i en 32 % ökning av ytan under plasmakoncentrationskurvan (AUC) och en 31 % förlängning av halveringstiden men ingen signifikant ökning av maximal plasmanivå av cisaprid. Det något förlängda QT-intervallet, som observerats när cisaprid gavs i monoterapi, förlängdes inte ytterligare, när cisaprid gavs i kombination med esomeprazol.

*Cilostazol:* Omeprazol så väl som esomeprazol fungerar som hämmare av CYP2C19. Given i doserna 40 mg till friska försökspersoner i en cross-over studie ökade omeprazol C<sub>max</sub> och AUC för cilostazol med respektive 18 % och 26 %, och en av dess aktiva metaboliter med respektive 29 % och 69 %.

*Warfarin:* Samtidig administrering av 40 mg esomeprazol till patienter, som behandlades med warfarin, visade i en klinisk studie att koagulationstiden låg innanför terapeutiskt riktområde. Under klinisk användning har dock enstaka fall av klinisk relevant förhöjning av INR rapporterats vid samtidig användning av esomeprazol och warfarin. Kontroll av koagulationstiden rekommenderas när behandling med esomeprazol påbörjas eller sätts ut vid samtidig behandling med warfarin eller andra kumarinderivat.

*Klopidogrel:* Resultat från studier på friska försökspersoner har visat en farmakokinetisk/farmakodynamisk interaktion mellan klopidogrel (300 mg laddningsdos/75 mg daglig underhållsdos) och esomeprazol (40 mg p.o. dagligen), vilket resulterade i minskad exponering för klopidogrels aktiva metabolit med i genomsnitt 40 %, och minskad maximal hämning av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation med i genomsnitt 14 %.

När klopidogrel gavs tillsammans med en fast kombinationsdos av esomeprazol (20 mg) och acetylsalicylsyra (81 mg) i en studie på friska försökspersoner minskades exponering för klopidogrels aktiva metabolit med nästan 40 % jämfört med enbart klopidogrel. Den maximala hämningen av (ADP-inducerad) trombocyttaggregation hos dessa försökspersoner var dock densamma i båda grupperna.

Det har rapporterats motstridiga data både från observations studier och kliniska studier avseende de kliniska konsekvenserna av en farmakokinetisk/ farmakodynamisk interaktion med esomeprazol när det gäller större kardiovaskulära händelser. För säkerhets skull ska samtidig användning av klopido­grel undvikas.

#### *Undersökta läkemedel utan kliniskt relevant interaktion*

*Amoxicillin och kinidin:* Inga kliniskt relevanta interaktioner med amoxicillin eller kinidin har identifierats.

*Naproxen eller rofecoxib:* Studier som utvärderade samtidig administrering av esomeprazol och antingen naproxen eller rofecoxib identifierade inte några kliniskt relevanta farmakokinetiska interaktioner under korttidsbehandling.

#### *Andra läkemedels effekter på esomeprazols farmakokinetik*

*Läkemedel som hämmar CYP2C19 och/eller CYP3A4:* Esomeprazol metaboliseras via CYP2C19 och CYP3A4. Samtidig administrering av esomeprazol och en CYP3A4 hämmare, klaritromycin (500 mg 2 gånger dagligen) resulterade i att exponeringen (AUC) av esomeprazol dubblerades. Samtidig administrering av esomeprazol och en kombinerad hämmare av CYP2C19 och CYP3A4 kan resultera i mer än en fördubbling av esomeprazol exponeringen, CYP2C19- och CYP3A4-hämmaren vorikonazol ökade  $AUC_{\tau}$  för omeprazol med 280 %. Dosjustering av esomeprazol är vanligtvis inte nödvändig i något av fallen. Dosjustering av esomeprazol bör dock övervägas för patienter med väsentligt nedsatt leverfunktion och vid långtidsbehandling. Långtidsbehandling är indicerat för vuxna och ungdomar (12 år och äldre, se Indikationer).

### *Läkemedel som inducerar CYP2C19 och/eller CYP3A4:*

Läkemedel som är kända för att inducera CYP2C19 eller CYP3A4 eller båda (såsom rifampicin och johannesört) kan leda till sänkt esomeprazol nivå i serum genom att öka metabolismen av esomeprazol.

### *Pediatrik population*

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

## **Graviditet**

Kategori B:1.

Kliniska data beträffande användning av Nexium under graviditet är otillräckliga. Epidemiologiska data från ett större antal graviditeter som exponerats för racematet omeprazol tyder inte på missbildningar eller fostertoxicitet. Djurstudier med esomeprazol tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter avseende embryonal/fetal utveckling. Djurstudier med racematet tyder inte på några direkta eller indirekta ogynnsamma effekter, avseende dräktighet, förlossning eller postnatal utveckling.

Försiktighet bör iakttas när Nexium förskrivs till gravida kvinnor. En måttlig mängd data från gravida kvinnor (mellan 300 och 1 000 graviditeter) tyder inte på någon missbildnings- eller foster/neonatal toxicitet av esomeprazol. Djurstudier visar inga direkta eller indirekta skadliga reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter).

## **Amning**

Grupp IVa.

Det är inte känt om esomeprazol utsöndras i human bröstmjolk. Det finns otillräcklig information angående effekterna av

esomeprazol hos nyfödda/spädbarn. Esomeprazol ska inte användas under amningsperioden.

## Trafik

Esomeprazol har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Biverkningar såsom yrsel (mindre vanlig) och synstörningar (sällsynta) har förekommit (se Biverkningar). Om patienterna påverkas ska de inte köra bil eller använda maskiner.

## Biverkningar

### *Sammanfattning av säkerhetsprofilen*

Huvudvärk, buksmärtor, diarré och illamående är bland de biverkningar som oftast har rapporterats i kliniska prövningar (och även vid användning efter godkännande för försäljning). Dessutom är säkerhetsprofilen likartad för olika formuleringar, behandlingsindikationer, åldersgrupper och patientpopulationer. Inga dosrelaterade biverkningar har identifierats.

### *Tabell över biverkningar*

Följande misstänkta eller identifierade biverkningar har rapporterats i det kliniska prövningsprogrammet och i klinisk användning. Ingen av dessa har befunnits vara dosrelaterade: Biverkningarna klassificeras efter frekvens: mycket vanliga  $\geq 1/10$ ; vanliga  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; mindre vanliga  $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ; sällsynta  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ; mycket sällsynta  $< 1/10\ 000$ ; ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
Blodet och lymfsystemet	Sällsynta	Leukopeni, trombocytopeni
	Mycket sällsynta	Agranulocytos, pancytopeni



<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
Immunsystemet	Sällsynta	Överkänslighetsreaktioner såsom feber, angioödem och anafylaktisk reaktion
Metabolism och nutrition	Mindre vanliga	Perifert ödem
	Sällsynta	Hyponatremi
	Ingen känd frekvens	Hypomagnesemi (se Varningar och försiktighet); svår hypomagnesemi kan korrelera med hypokalcemi. Hypomagnesemi kan också associeras med hypokalemi.
Psykiska störningar	Mindre vanliga	Sömnlöshet
	Sällsynta	Agitation, förvirring, depression
	Mycket sällsynta	Aggression, hallucinationer
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk
	Mindre vanliga	Dåsighet, parestesier, sömnighet
	Sällsynta	Smakförändringar
Ögon	Sällsynta	Dimsyn
Öron och balansorgan	Mindre vanliga	Yrsel
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Sällsynta	Bronkospasm

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens</b>	<b>Biverkningar</b>
Mag-tarmkanalen	Vanliga	Buksmärtor, förstoppning, diarré, gasbildning, illamående/kräkning, funduskörtelpolyper (godartade)
	Mindre vanliga	Muntorrhet
	Sällsynta	Stomatit, gastrointestinal candidiasis
	Ingen känd frekvens	Mikroskopisk kolit
Lever och gallvägar	Mindre vanliga	Förhöjning av leverenzymmer
	Sällsynta	Hepatit med eller utan gulsot
	Mycket sällsynta	Leversvikt, encefalopati hos leversjuka patienter
Hud och subkutan vävnad	Mindre vanliga	Dermatit, klåda, hudutslag, nässelutslag
	Sällsynta	Håravfall, fotosensitivitet
	Mycket sällsynta	Erytema multiforme, Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys (TEN)
	Ingen känd frekvens	

Organsystem	Frekvens	Biverkningar
		Subakut kutan lupus erythematosus (se Varningar och försiktighet)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mindre vanliga	Höft-, handleds- eller kotfrakturer (se Varningar och försiktighet)
	Sällsynta	Artralgi, myalgi
	Mycket sällsynta	Muskelsvaghet
Njurar och urinvägar	Mycket sällsynta	Interstitiell nefrit, i somliga patienter kan njursvikt förekomma samtidigt
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	Mycket sällsynta	Gynekomasti
Allmänna symtom	Sällsynta	Allmän sjukdomskänsla, ökad svettning

## Överdoser

Erfarenhet av avsiktlig överdosering är mycket begränsad. Symtom som beskrivs i samband med 280 mg är gastrointestinala symtom och matthet. Singeldoser på 80 mg har tolererats väl. Ingen specifik antidot är känd. Esomeprazol är i hög grad proteinbundet och därför svårt att eliminera med dialys. Som vid all annan överdosering skall behandlingen vara symtomatisk och allmänt stödjande åtgärder skall vidtas.

Se överdoseringkapitlet, [\[1\]](#), på Fass.se.

## Farmakodynamik

Esomeprazol, S-isomeren av omeprazol, hämmar syrasekretionen i ventrikeln genom en målstyrd verkningsmekanism och hämmar specifikt syrapumpen i parietalcellen. Både R- och S-isomeren har likartad farmakodynamisk aktivitet.

### *Verkningsmekanism*

Esomeprazol är en svag bas som koncentreras och omvandlas till aktiv form i den mycket sura miljön i parietalcellens sekretoriska kanaler, där den hämmar enzymet  $H^+K^+$ -ATPas, dvs det sista steget i syrasekretionsprocessen och ger en hämning av såväl basal som stimulerad syrasekretion.

### *Farmakodynamisk effekt*

Peroral dosering med esomeprazol 20 mg och 40 mg ger hämning av syrasekretionen inom en timme. Vid upprepad administrering med 20 mg esomeprazol 1 gång dagligen under 5 dagar minskas den maximala syraproduktionen efter pentagastrinstimulering med i genomsnitt 90%, uppmätt 6-7 timmar efter dosering på dag 5.

Efter peroral dosering med 20 mg och 40 mg esomeprazol i 5 dagar hos patienter med symtomatisk GERD bibehålles intragastriskt pH över 4 under i genomsnitt 13 respektive 17 timmar av en 24 timmars period. Andelen patienter, hos vilka ett intragastriskt pH över 4 bibehålls i minst 8, 12 respektive 16 timmar är för esomeprazol 20 mg 76 %, 54 % respektive 24 %. Motsvarande för esomeprazol 40 mg är 97 %, 92 % respektive 56 %.

Ett samband mellan syrasekretionshämning och exponering kan ses om AUC används som surrogatparameter.

Läkning av refluxesofagit uppnås för ca 78 % av patienterna inom 4 veckor med esomeprazol 40 mg och för ca 93 % efter 8 veckor.

Under behandling med sekretionshämmande läkemedel ökar gastrin i serum som svar på den minskade syrasekretionen. Dessutom ökar CgA på grund av en sänkt gastrisk surhetsgrad. Den ökade CgA-nivån kan störa undersökningar för neuroendokrina tumörer. Tillgängliga publicerade data tyder på att behandlingen med protonpumpshämmare ska avbrytas mellan 5 dagar och 2 veckor före CgA-mätningar. Detta gör det möjligt för CgA-nivåerna, som kan vara falskt förhöjda efter PPI-behandling, att återgå till referensintervallet.

Ett ökat antal ECL-celler, möjligen relaterat till de ökade serumgastrinnivåerna, har observerats hos både barn och vuxna under långtidsbehandling med esomeprazol. Fynden anses vara utan klinisk betydelse.

Vid långtidsbehandling med syrasekretionshämmande läkemedel har en något ökad frekvens av glandulära cystor i ventrikeln rapporterats. Dessa förändringar är fysiologiska och en konsekvens av uttalad hämning av syrasekretionen. De är godartade och synes vara reversibla.

Minskad surhetsgrad i magen oavsett orsak, inklusive användning av protonpumpshämmare, ökar frekvensen av magbakterier som normalt finns i mage-tarm. Behandling med protonpumpshämmare kan leda till en något ökad risk för gastrointestinala infektioner, såsom *Salmonella* och *Campylobacter* samt , hos patienter inlagda på sjukhus, möjligen också *Clostridium difficile*.

## *Pediatriisk population*

### *Pediatriisk GERD - 1 till 11 år*

I en multicenterstudie med parallella studiegrupper, behandlades 109 pediatriiska patienter (1-11 år) med endoskopiskt verifierad GERD med Nexium en gång dagligen i upp till 8 veckor för att utvärdera säkerhet och tolerabilitet. Dosering i förhållande till patientens vikt var som följer:

Vikt <20 kg: behandling med esomeprazol 5 mg eller 10 mg en gång dagligen.

Vikt ≥20 kg: behandling med esomeprazol 10 mg eller 20 mg en gång dagligen.

Patienterna undersöktes endoskopiskt med avseende på förekomst av erosiv esofagit.

Femtiofyra patienter hade erosiv esofagit vid studiestart. 45 patienter följdes upp med endoskopi. Hos 43 (93,3 %) av dessa var den erosiva esofagiten läkt (88,9 %) eller förbättrat (4,4 %) efter 8 veckors behandling

### *GERD - 0 till 11 månaders ålder*

I en placebokontrollerad studie (98 patienter, 1-11 månaders ålder) utvärderades effekt och säkerhet hos patienter med tecken och symtom på GERD. Esomeprazol 1 mg/kg gavs dagligen i 2 veckor (öppen fas) och 80 patienter inkluderades för ytterligare 4 veckor (dubbelblind utsättningsfas). Det var ingen signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo för primära effektmåttet; avbrytande av behandlingen på grund av förvärring av symtom.

I en placebokontrollerad studie (52 patienter, <1 månads ålder) utvärderades effekt och säkerhet hos patienter med symtom på

GERD. Esomeprazol 0,5 mg/kg gavs en gång dagligen under minst 10 dagar. Det var ingen signifikant skillnad mellan esomeprazol och placebo avseende primära effektmåttet; förändring av antalet förekomster av symtom på GERD jämfört med antalet förekomster av symtom på GERD vid randomisering.

Resultat från pediatrika studier visar vidare att 0,5 mg/kg och 1,0 mg/kg esomeprazol för spädbarn som är <1 månad respektive 1 till 11 månader gamla minskade medelprocentandelen av tiden med intraesofagealt pH < 4. Säkerhetsprofilen liknade den som gäller för vuxna.

I en studie fick pediatrika patienter med GERD (i åldern <1-17 år) långtidsbehandling med protonpumpshämmare. 61% av barnen utvecklade lägre grader av ECL-cellshyperplasi utan känd klinisk relevans och utan utveckling av atrofisk gastrit eller karcinoida tumörer.

## **Farmakokinetik**

### *Absorption*

Esomeprazol är instabilt i sur miljö och administreras därför peroralt som magsaftresistenta granulat. Inversion till R-isomeren *in vivo*, är negligerbar. Absorptionen av esomeprazol är snabb, och maximala plasmanivåer uppnås cirka 1-2 timmar efter dos. Den absoluta biotillgängligheten är 64% efter en singeldos av 40 mg och ökar till 89 % efter upprepad dosering en gång dagligen. Motsvarande siffror för 20 mg är 50 respektive 68 %.

Samtidigt intag av föda både minskar och fördröjer absorption av esomeprazol men har ingen signifikant inverkan på esomeprazols effekt på intragastriskt pH.

### *Distribution*

Distributionsvolymen vid steady state hos friska försökspersoner är cirka 0,22 l/kg kroppsvikt. Esomeprazol är proteinbundet till 97 %.

### *Metabolism*

Esomeprazol metaboliseras fullständigt via cytokrom P450 systemet (CYP). Huvuddelen av dess metabolism är beroende av det polymorfa isoenzymet CYP2 C19, som katalyserar bildningen av hydroxi- och desmetyl-metaboliterna av esomeprazol. Den återstående delen är beroende av ett annat isoenzym, CYP 3A4, vilket bildar esomeprazolsulfon, huvudmetaboliten i plasma.

### *Eliminering*

De farmakokinetiska parametrarna nedan gäller huvudsakligen individer med ett fungerande CYP2 C19 enzym, s k snabba metaboliserare.

Total plasmaclearance är cirka 17 l/timme efter en singeldos och cirka 9 l/timme efter upprepad dosering.

Eliminationshalveringstiden i plasma är cirka 80 minuter efter upprepad dosering 1 gång dagligen. Vid dosering 1 gång dagligen elimineras esomeprazol fullständigt från plasma mellan dostillfällena utan tendens till ackumulering.

Esomeprazols huvudmetaboliter har ingen effekt på syrasekretionen. Närmare 80% av en peroral dos av esomeprazol utsöndras som metaboliter i urinen, resterande i faeces. Mindre än 1% av modersubstansen återfinns i urin.

### *Linjäritet/icke-linjäritet*

Esomeprazols farmakokinetik har studerats vid doser på upp till



40 mg b.i.d. Ytan under plasmakoncentration-tidskurvan (AUC) ökar efter upprepad dosering av esomeprazol. Denna ökning är dosberoende och resulterar i en mer än dosproportionell ökning i AUC efter upprepad dosering. Detta tids- och dosberoende orsakas av en reduktion av såväl första-passage metabolism som systemisk clearance av esomeprazol, sannolikt orsakad av en hämning av CYP2 C19 av esomeprazol och/eller dess sulfonmetabolit.

### ***Speciella patientgrupper***

#### **Långsamma metaboliserare**

Ungefär  $2,9 \pm 1,5$  % av populationen saknar ett fungerande CYP2 C19 enzym och kallas långsamma metaboliserare. Hos dessa katalyseras metabolismen av esomeprazol förmodligen huvudsakligen via CYP 3A4. Efter upprepad dosering med 40 mg esomeprazol 1 gång dagligen var medelvärdet för ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ca 100 % högre hos långsamma metaboliserare än hos individer, som har ett fungerande CYP2 C19 enzym (snabba metaboliserare). Maximal plasmakoncentration ökade med ca 60 %. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

#### **Kön**

Efter en singeldos på 40 mg esomeprazol är medelvärdet av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan ca 30 % högre hos kvinnor än hos män. Ingen könsskillnad ses efter upprepad dosering. Dessa fynd föranleder ingen dosjustering av esomeprazol.

#### **Nedsatt leverfunktion**

Metabolismen av esomeprazol hos patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion kan försämrats. Metabolismen minskas hos

patienter med gravt nedsatt leverfunktion, vilket resulterar i en fördubbling av ytan under plasmakoncentration-tidskurvan för esomeprazol. Därför bör en maximal dos av 20 mg inte överskridas till patienter med gravt nedsatt leverfunktion. Esomeprazol eller dess huvudmetaboliter visar ingen tendens att ackumulera vid dosering en gång dagligen.

### **Nedsatt njurfunktion**

Patienter med nedsatt njurfunktion har inte studerats i kliniska prövningar.

Eftersom njurarna svarar för utsöndringen av esomeprazols metaboliter men inte för eliminationen av modersubstansen, kan en förändring av esomeprazols metabolism inte förväntas hos patienter med nedsatt njurfunktion.

### **Äldre**

Metabolismen av esomeprazol ändras inte signifikant hos äldre personer (71-80 år gamla).

### **Pediatrik population:**

#### *Ungdomar 12-18 år*

Efter upprepad dosering av 20 och 40 mg esomeprazol till ungdomar 12-18 år, var totalexponeringen (AUC) och tid till maximal plasmakoncentration ( $t_{max}$ ) likvärdiga mellan ungdomar och vuxna.

#### *Barn 1-11 år*

Efter upprepad dosering av 10 mg esomeprazol, var total

exponeringen (AUC) likvärdig hos samtliga 1-11-åriga och även likvärdig den totalexponering som setts med 20 mg dosen i gruppen ungdomar och vuxna.

Efter upprepad dosering av 20 mg esomeprazol, var totalexponeringen (AUC) högre i gruppen 6-11 år jämfört med gruppen ungdomar och vuxna.

## **Prekliniska uppgifter**

Gängse studier avseende säkerhetsfarmakologi, allmäntoxicitet, gentoxicitet, karcinogenicitet, reproduktionseffekter och effekter på utveckling visade inte några särskilda risker för människa.

Biverkningar som inte observerades i kliniska studier, men som sågs hos djur vid exponeringsnivåer motsvarande kliniska exponeringsnivåer, och med möjlig relevans för klinisk användning, var följande: Karcinogenstudier på råttor med racematet har orsakat ECL-cellshyperplasi och karcinoider i ventrikeln. Dessa effekter i magsäcken hos råttor orsakas av uttalad hypergastrinemi under lång tid, sekundärt till minskad syraproduktion, och ses hos råttor vid lång tids administrering av syrasekretionshämmare. Inga nya eller oväntade toxicitetsreaktioner som inte setts hos vuxna djur observerades hos juvenila råttor och hundar efter administrering av esomeprazol i upp till 3 månader.

## **Innehåll**

Avsnittet gäller för: Enterogranulat till oral suspension i dospåse 10 mg

Visa läkemedlets innehåll

## **Miljöpåverkan**

*Miljöinformationen för esomeprazol är framtagen av företaget AstraZeneca för Axanum, Axiago, Esopral, Nexium® HP, Redica, Vimovo*

Miljörisk: Användning av esomeprazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Esomeprazol bryts ned långsamt i miljön.

Bioackumulering: Esomeprazol har låg potential att bioackumuleras.

## Detaljerad miljöinformation

$PEC/PNEC = 0.942 \mu\text{g/L}/100 \mu\text{g/L} = 0.0094$

$PEC/PNEC \leq 0.1$

### Environmental Risk Classification

Total sales of esomeprazole and omeprazole are included in the calculation of the Predicted Environmental Concentration (PEC), as a worst case, as esomeprazole is the *S*-enantiomer of the racemate omeprazole and the toxicity is assumed to be very similar.

Only short-term (acute) toxicity data are available for omeprazole (these data are available at [www.astrazeneca.com](http://www.astrazeneca.com)). Therefore, in the absence of comprehensive environmental data for omeprazole, the more scientifically robust long-term data set for esomeprazole has been used to generate the Predicted No Effect Concentration (PNEC). These data are in accordance with the EU European Medicines Agency (EMA) guideline (ref. 1).

### Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is based on the following data:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = (A \cdot 10^9 \cdot (100 - R)) / (365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)$$

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A \cdot (100 - R)$$

A (kg/year) = total sold amount API in Sweden year 2017, data from IQVIA (former IMS Health and Quintiles).

R (%) = removal rate (due to loss by adsorption to sludge particles, by volatilization,

hydrolysis or biodegradation) = 0 if no data is available.

P = number of inhabitants in Sweden =  $9 \cdot 10^6$

V (L/day) = volume of wastewater per capita and day = 200 (ECHA default) (ref. 2)

D = factor for dilution of waste water by surface water flow = 10 (ECHA default) (ref. 2)

(Note: The factor  $10^9$  converts the quantity used from kg to  $\mu\text{g}$ ).

A = 6280.84 kg. This figure is based on sales figures (147.25 kg esomeprazole magnesium + 761.04 kg esomeprazole magnesiumdihydrate + 111.70 kg esomeprazole magnesiumtrihydrate + 260.67 kg esomeprazole sodium + 4905.90 kg omeprazole + 94.28 kg omeprazolmagnesium).

$$R = 0$$

$$\text{PEC} = 1.5 \times 10^{-6} \times 6280.84 \times (100 - 0) = 0.942 \mu\text{g/L}$$

## Metabolism

After administration, esomeprazole and omeprazole are almost completely metabolised, with <1% found in urine as the parent compound. Approximately 80% of the metabolites are excreted by

urine and approximately 20% via faeces. The two main excreted human metabolites are both excreted via urine, and are considerably less pharmacologically active than the parent compounds (ref. 3). The total residue approach considered here is considered worst-case in terms of environmental risk.

### Ecotoxicity data - *Esomeprazole*

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
NOEC - Based on Biomass	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i> )	Green Alga	OECD 201	72 h	3.9 mg/L Note 1	4
LOEC - Based on Biomass					8.4 mg/L Note 1	
NOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					8.4 mg/L Note 1	
LOEC - Based on Logarithmic Growth Rate					19 mg/L Note 1	
E <sub>r</sub> C50 - Based on Logarithmic					85 mg/L Note 1	

mic Growth Rate						
E <sub>b</sub> C50 - Based on Biomass					19 mg/L Note 1	
NOEC - Overall Note 2	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 211	21 d	10 mg/L Note 3	5
LOEC - Overall Note 5	<i>Pimephal es promelas</i>	Fathead Minnow	OECD 210	32 d	3.2 mg/L Note 3	6
NOEC - Overall Note 5					1.0 mg/L Note 3	
EC50 - Based on Activate d Sludge Respirati on Inhibition	-	-	OECD 209	3 h	>100 mg /L Note 6	7
NOEC - Based on Activate d Sludge Respirati on Inhibition					100 mg/L Note 6	
				28 d		

NOEC - Based on overall endpoints  Note 4	<i>Chironomus riparius</i>	Midge	OECD 218		400 mg/kg  Note 3	8
LOEC - Based on emergence, development rate and sex ratio					1000 mg /kg dry sediment	

### Ecotoxicity data - *Omeprazole*

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
EbC50 - Based on Biomass  Note 7	<i>Pseudokirchneriella subcapitata</i> (formerly known as <i>Selenastrum capricornutum</i> )	Green Alga	OECD 201	72 h	30.1 mg/L  Note 1	9
ErC50 - Based on Growth Rate  Note 7					>75.9 mg/L  Note 1	
NOEC - Based on Biomass					<1.81 mg/L  Note 1	



Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
Note 7						
NOEC - Based on Growth Rate					1.81 mg/L Note 1	
Note 7						
EC50 - Based on Immobilisation	<i>Daphnia magna</i>	Giant Water Flea	OECD 202	48 h	>100 mg/L Note 3	10
Note 7						
LC50 Note 7	<i>Danio rerio</i> (formerly known as <i>Brachydanio rerio</i> )	Zebra fish	OECD 203	96 h	41.9 mg/L Note 1	11
NOEC - Based on Activated Sludge Respiration Inhibition	-	-	OECD 209	3 h	100 mg/L	12
EC50 - Based on Activated Sludge					>100 mg/L	

Endpoint	Species	Common Name	Method	Time	Result	Ref.
Respiration Inhibition						
Note 8						

Note 1: Results are expressed as mean measured concentrations.

Note 2: The population relevant endpoints measured were survival, fecundity and adult length.

Note 3: Concentrations were confirmed by analysis, and results expressed as nominal.

Note 4: The population relevant endpoints measured were total number of emerged adult insects, sex ratio and replicate mean plus individual emergence times (development rates).

Note 5: The population relevant endpoints measured were hatch, survival, length and dry weight.

Note 6: Results are expressed as nominal concentrations.

Note 7: Data from studies on omeprazole sodium.

Note 8: Data from studies on omeprazole.

### **PNEC (Predicted No Effect Concentration)**

Long-term tests of esomeprazole have been undertaken for species from three trophic levels, based on internationally accepted guidelines. The most sensitive species of these is the fathead minnow. Therefore, the PNEC is based on the results from the fathead minnow early life stage test, and an assessment factor of 10 is applied, in accordance with ECHA guidance (ref. 2).

$$\text{PNEC} = 1000/10 \mu\text{g/L} = 100 \mu\text{g/L}$$

## Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$$\text{PEC/PNEC} = 0.942 \mu\text{g/L}/100 \mu\text{g/L} = 0.0094,$$

i.e.  $\text{PEC/PNEC} \leq 0.1$  which justifies the phrase "Use of esomeprazole has been considered to result in insignificant environmental risk".

*In Swedish: "Användning av esomeprazol har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan" under the heading "Miljörisk".*

## Environmental Fate Data - *Esomeprazole*

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
Partition Coefficient Octanol Water	OECD 117	10 and 20 mg/L	-	Log Dow = 1.65 @ pH 5	13
				Log Dow = 1.58 @ pH 7	
				Log Dow = 1.53 @ pH 9	
Percentage Anaerobic Mineralisation	OECD 308	0.42 mg/L in high organic matter	95 d	<2 % Mineralisation	14
Percentage Aerobic					

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
Mineralisation				<2 % Mineralisation	
Degradation Half-life				T1/2 =20 h @ 25°C, pH 7	15
DT50	OECD 308	0.1 mg/L in sediment with high organic matter content	-	3.1 d in total system	16
		0.1 mg/L in sediment with low organic matter content		6.3 d in total system	
		0.1 mg/L in sediment with high		2.2 d in water compartment	

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
		organic matter content			
		0.1 mg/L in sediment with low organic matter content		3.0 d in water compartment	

### Environmental Fate Data - *Omeprazole*

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Time	Result	Ref.
Half-life	Unknown	In aqueous solution		T <sub>1/2</sub> @ 20 °C: pH 4 = 15 mins pH 7 = 30 h pH 9 = > week	17

Endpoint	Method	Test Substance Concentra tion	Time	Result	Ref.
				T1/2 = 10 h @ 37 °C, pH 7	

## Biodegradation

### Biotic degradation

Niether esomeprazole nor omeprazole are readily biodegradable in biodegradability studies. However, esomeprazole is rapidly degraded in aquatic sediment systems. The biological degradation of esomeprazole in aquatic sediments was assessed according to the OECD 308 Test Guideline (ref 12). In this test two different sediments were used, one with high and one with low organic matter content. Radiolabelled test substance was dosed into the overlying water and the subsequent dissipation from the water phase and partitioning and/or degradation in the sediment was observed over a 100 day test period, leaving less than 7 % of the parent substance in the sediment-water system. In both the high organic matter (HOM) and low organic matter (LOM) test vessels, esomeprazole was observed to be rapidly dissipated from the water phase and total system, with half-lives <14 days. Greater than 90 % of the partitioned radioactivity was extractable from the sediment using 3 solvent extractions of acetonitrile plus 0.5% ammonium hydroxide. HPLC analysis of the extracts showed that >95% of the <sup>14</sup>C was associated with the parent test substance peak.

## Adsorption to sludge

The adsorption and desorption of esomeprazole to sludge was assessed according to the OPPTS guideline 835.1110 (ref 13). The  $K_d(ads)$  was 48, indicating that esomeprazole is likely to partition into the aqueous phase during wastewater treatment.

The substance has hence been assigned the phrase:  
"Esomeprazole is slowly degraded in the environment".

*In Swedish:* "Esomeprazol bryts ned långsamt i miljön." under the heading "Nedbrytning".

## Bioaccumulation

Since  $\log K_{ow} < 4$ , esomeprazol has low potential to bioaccumulate and the phrase "Esomeprazole has low potential for bioaccumulation" is assigned.

*In Swedish:* "Esomeprazol har låg potential att bioackumuleras" under the heading "Bioackumulering".

## Physical Chemistry Data - *Esomeprazole*

Endpoint	Method	Test Substance Concentration	Result	Ref.
Adsorption Coefficient Note 1	OPPTS 835.1110	40 mg/L Note 5	$K_d$ (Adsorption) = 48	18
	Note 8	-	340 mg/L	19

Solubility Water				
Dissociation Constant	Note 8	-	pKa(1) = 4 (Pyridinium ion)	19
Dissociation Constant			pKa(2) = 8.8 (Benzimidaz ole)	

### Physical Chemistry Data - *Omeprazole*

Endpoint	Method	Test Substance Conditions	Result	Ref.
Distribution Coefficient Octanol Water	Unknown	-	Log D (experiment al) = 2.24	17
Solubility Water	Note 8	22°C	130 mg/L	
Dissociation Constant Note 8	Unknown	-	pKa(1) = 4 (Pyridinium ion)	
Dissociation Constant			pKa(2) = 8.8 (Benzimidaz ole ion)	

Note 1: Results are expressed as mean measured concentrations.

Note 5: The population relevant endpoints measured were hatch, survival, length and dry weight.

Note 8: This study predates current ERA regulatory requirements and may not have been undertaken to standardised test guidelines.



## References

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP); Guideline on the Environmental Risk Assessment of Medicinal Products for Human Use. 1 June 2006, Ref EMEA/CPMP/SWP/4447/00.
2. [ECHA], European Chemicals Agency. Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.16: Environmental exposure assessment (version 3.0). February 2016.
3. AstraZeneca, access June 2019. <<https://www.astrazeneca.com/content/dam/az/our-company/Su>
4. Esomeprazole Na: Toxicity to the green alga *Selenastrum capricornutum*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8021  
March 2005
5. Esomeprazole sodium: Chronic toxicity to *Daphnia magna*. Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8555  
February 2008
6. Esomeprazole Sodium: Determination of Effects on the Early-Life Stage of Fathead Minnow (*Pimephales promelas*). Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8452  
July 2007

7. Esomeprazole sodium: Effect on the Respiration Rate of Activated Sludge.  
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0162  
March 2010
8. [14C]Esomeprazole sodium: Effects in sediment on emergence of the midge, *Chironomus riparius*  
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BL8557  
March 2008
9. H 168/68 Na salt: acute Toxicity to *Pseudokirchneriella succipitata*. Document No. T3355, Corning Hazelton, Harrogate, England. June 1996.
10. H 168/68 Na salt: acute Toxicity to *Daphnia Magna*. Document No. T3353, Corning Hazelton, Harrogate, England. June 1996.
11. H 168/68 Na salt: acute Toxicity to *Brachydanio rerio*. Document No. T3354, Corning Hazelton, Harrogate, England. June 1996.
12. IVL Swedish Environmental Research Institute Commissioned Report; Investigation of the 'ready biodegradability' of A001 drug substance, Report BD3984. June 1991.
13. Esomeprazole sodium: Partition Coefficient (n-octanol-water), HPLC correlation.  
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report BR0547

October 2011.

14. Esomeprazole sodium: OECD 308 Screening Test.  
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report  
BLS3431  
June 2008.

15. AstraZeneca Existing Product Review: Omeprazole and  
Esomeprazole Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca,  
UK, Report BL7930  
September 2007.

16. Esomeprazole sodium: Aerobic Transformation in Aquatic  
Sediment Systems.  
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report  
BL8602  
May 2008.

17. Marketing. S1-03 (pre-CTD) Physicochemical Data, APCD  
23075, Omeprazole pwd. August 1985.

18. Esomeprazole Sodium: Adsorption and desorption to sewage  
sludge.  
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report  
BL8468  
February 2008

19. Marketing. S1-03 General Properties: Esomeprazole Sodium.  
Brixham Environmental Laboratory, AstraZeneca, UK, Report  
BD4174. Doc ID-002134457, document status date: January 2015.

## **Hållbarhet, förvaring och hantering**

Används inom 30 minuter efter beredning. Dospåsar av av laminat i tre lager (polyetylentereftalat (PET), aluminium och low density polyeten (LDPE)) skyddar granulatet mot fukt.

## **Förpackningsinformation**

**MT-nummer 50419**

Parallellimporteras från Italien

NEXIUM

*Enterogranulat till oral suspension i dospåse 10 mg*

*28 dospåsar dospåse (fri prissättning), tillhandahålls för närvarande ej*