

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nexmezol 20 mg, gastroresistentsed tabletid

Nexmezol 40 mg, gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Iga gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina).

Iga gastroresistentne tablett sisaldab 40 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina).

INN *Esomeprazolium*

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Iga 20 mg gastroresistentne tablett sisaldab 12,90...14,76 mg sahharoosi ja 0,81 mg glükoosi.

Iga 40 mg gastroresistentne tablett sisaldab 25,81...29,52 mg sahharoosi ja 1,61 mg glükoosi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett

Nexmezol 20 mg:

heleroosa ovaalne õhukese polümeerikattega tablett.

Nexmezol 40 mg:

roosa ovaalne õhukese polümeerikattega tablett, mille mõlemal küljel on poolitusjoon. Tableti saab jagada võrdseteks annusteks.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Gastroösofageaalne reflukshaigus:

- erosiivse reflüksösofagiidi ravi,
- paranenud reflüksösofagiidi säilitusravi retsidiivide vältimiseks,
- gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi.

Helicobacter pylori eradikatsioon koos sobivate antibiootikumidega:

- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi,
- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi retsidiivi profülaktika.

Mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA) pikaajaliselt vajavad patsiendid

- MSPVA kasutamise seotud maohaavandite ravi,
- MSPVA kasutamise seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite profülaktika riskipatsientidel.

Peptilise haavandi verejooksu retsidiivi vältimine pärast intravenooset ravi.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi

Noorukid alates 12 aasta vanusest

Gastroösofageaalne reflukshaigus:

- erosiivse refluksösofagiidi ravi,
- paranenud refluksösofagiidi säilitusravi retsidiivide vältimiseks,
- gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi.

Helicobacter pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi koos antibiootikumidega.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Gastroösofageaalne reflukshaigus

- Erosiivse refluksösofagiidi ravi
40 mg üks kord ööpäevas 4 nädalat.
Täiendav 4-nädalane ravi on soovitatav patsientidele, kellel ösofagiit ei ole paranenud või kui sümptomid on jäänud püsima.
- Säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga patsientidel
20 mg üks kord ööpäevas.
- Gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi
20 mg üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ei ole ösofagiiti. Kui sümptomeid ei ole 4 nädalaga õnnestunud kontrolli alla saada, on vajalikud täiendavad uuringud. Kui sümptomid on taandunud, saab edaspidi haigusnähte leevendada annusega 20 mg üks kord ööpäevas. Kasutada võib ravi annusega 20 mg üks kord ööpäevas, mida võetakse vajadusel. MSPVA-ravi saavatele mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi riskiga patsientidele ei soovitata „vajadusest lähtuvat” järelravi.

Helicobacter pylori eradikatsioon koos sobivate antibiootikumidega

- Helicobacter pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi
- Helicobacter pylori infektsiooniga seotud peptilise haavandi retsidiivi profülaktika
20 mg esomeprasooli kombinatsioonis 1 g amoksitsilliini ja 500 mg klaritromüsiiniga kaks korda ööpäevas seitse päeva.

Pikaajalist ravi MSPVA-dega vajavad patsiendid

- MSPVA-raviga seotud maohaavandite ravi
Tavaline annus on 20 mg üks kord ööpäevas. Ravi kestus on 4...8 nädalat.
- MSPVA-raviga seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ennetamine riskipatsientidel
20 mg üks kord ööpäevas.

Peptilise haavandi verejooksu retsidiivi vältimine pärast intravenoosselt alustatud ravi

40 mg üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul pärast intravenoosselt alustatud ravi peptilise haavandi verejooksu retsidiivi vältimiseks.

Zollingeri-Ellisoni sündroomi ravi

Soovituslik algannus on 40 mg esomeprasooli kaks korda ööpäevas. Annust tuleb seejärel individuaalselt kohandada ning ravi jätkata, kuni see on kliiniliselt näidustatud. Kliinilistele andmetele tuginedes saavutatakse enamikul patsientidest sümptomite kontroll annusevahemikus 80...160 mg esomeprasooli ööpäevas. Kui annused on suuremad kui 80 mg ööpäevas, tuleb annus jagada osadeks ja võtta kaks korda ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsiooni häirega patsiendid

Neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske neerupuudulikkusega patsientide osas on kogemus piiratud, mistõttu tuleb neid ravida ettevaatusega (vt lõik 5.2).

Maksafunktsiooni häirega patsiendid

Kerge kuni keskmise maksakahjustusega patsientidel ei ole vaja annuseid kohandada. Raske maksakahjustuse korral ei tohi ületada suurimat lubatud annust 20 mg esomeprasooli (vt lõik 5.2).

Eakad

Eakatel ei ole annuse kohandamine vajalik.

Lapsed

Noorukid alates 12 aasta vanusest

Gastroösofageaalne reflukshaigus

- Erosiivse reflüksösofagiidi ravi

40 mg üks kord ööpäevas 4 nädalat.

Täiendav 4-nädalane ravi on soovitatav patsientidele, kellel ösofagiit ei ole paranenud või kui sümptomid on jäänud püsima.

- Säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga patsientidel

20 mg üks kord ööpäevas.

- Gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi

20 mg üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ei ole ösofagiiti. Kui sümptomeid ei ole 4 nädalaga õnnestunud kontrolli alla saada, on vajalikud täiendavad uuringud. Kui sümptomid on taandunud, saab edaspidi haigusnähte leevendada annusega 20 mg üks kord ööpäevas.

Helicobacter pylori infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi

Sobiva kombinatsioonravi valikul tuleb arvestada ametlikke riiklikke, regionaalseid ja paikseid juhiseid bakteriaalse resistentsuse, ravi kestuse (tavaliselt 7 päeva, kuid mõnikord kuni 14 päeva) ja soovitusliku antibiootikumide kasutamise osas. Ravi toimub spetsialisti järelevalve all.

Annustamissoovitus on järgmine:

Kehakaal	Annustamine
30...40 kg	Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: Nexmezol 20 mg, amoksitsilliin 750 mg ja klaritromütsiin 7,5 mg/kg kehakaalu kohta koos manustatuna kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul.
> 40 kg	Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: Nexmezol 20 mg, amoksitsilliin 1 g ja klaritromütsiin 500 mg koos manustatuna kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul.

Alla 12 aasta vanused lapsed

Andmete puudumise tõttu ei tohi Nexmezoli kasutada nooremate kui 12-aastaste laste raviks.

Manustamisviis

Tablett neelatakse koos vedelikuga tervelt alla. Tablette ei tohi närida ega purustada.

Kui patsiendil on neelamisraskusi, võib tableti lahustada pooles klaasis gaseerimata vees. Teisi vedelikke ei tohi kasutada, sest graanulite maohappekindel kate võib lõhustuda. Segage, kuni tablett on lagunenu ja jooge graanulitega vedelik ära kohe või 15 minuti jooksul. Loputage klaasi poole klaasi veega ning jooge vesi ära. Graanuleid ei tohi närida ega purustada.

Kui patsient ei ole võimeline ise neelama, võib tableti lahustada gaseerimata vees ning manustada nasogastraalsondi kaudu. Valitud süstla ja sondi sobivust tuleb hoolikalt kontrollida. Ettevalmistamise ja manustamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine, asendatud bensimidiasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Esomeprasooli ei tohi manustada koos nelfinaviiriga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ükskõik milliste alarmeerivate sümptomite (nt märkimisväärne tahtmatu kehakaalu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, hematemees või meleena) ja maohaavandi või selle kahtluse olemasolul tuleb võimalik maliigne haigus eelnevalt välistada, sest ravi esomeprasooliga võib sümptomeid leevendada ja diagnoosimist edasi lükata.

Pikaajaline kasutamine

Pikaajalisel ravil olevaid patsiente (eriti kauem kui üks aasta) tuleb regulaarselt jälgida.

Kasutamine vajaduse järgi

Kui patsiendid kasutavad ravi vastavalt vajadusele, tuleb neid juhendada, et haigusnähtude muutumisel tuleb võtta ühendust arstiga.

Helicobacter pylori eradikatsioon

Kui esomeprasooli määratakse *Helicobacter pylori* eradikatsiooniks, tuleb arvestada kolmikravi kõikide toimeainete koostoimetega. Klaritromütsiin on tugev CYP3A4 inhibiitor ning seetõttu tuleb arvestada klaritromütsiini vastunäidustuste ja koostoimetega, kui kolmikravi kasutatakse samaaegsel CYP3A4 vahendusel metaboliseeritavate ravimpreparaatide (nt tsisapriid) saavatel patsientidel.

Seedetrakti infektsioonid

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada seedetrakti infektsioonide, näiteks *Salmonella* ja *Campylobacter*, riski (vt lõik 5.1).

B₁₂-vitamiini imendumine

Esomeprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib hüpo- või aklorhüüdria tõttu vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist. Seda tuleb arvesse võtta pikaajalise ravi puhul patsientidel, kellel on B₁₂-vitamiini keharavud vähenenud või riskifaktorid imendumise vähenemiseks.

Hüpomagneesemia

PPI-dega (nagu esomeprasool) vähemalt kolme kuu, aga enamikul juhtudel aasta jooksul ravitud patsientidel on teatatud raskest hüpomagneesemiast. Hüpomagneesemia tõsistest nähtudest võivad tekkida väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata hiilides ja jääda tähelepanuta. Kõige raskemate nähtudega patsientidel paranes hüpomagneesemia pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-de manustamise katkestamist.

Patsientide puhul, kes on eeldatavalt pikaajalisel ravil või kes manustavad PPI-sid koos digoksiini või hüpomagneesemiat põhjustavate ravimitega (nt diureetikumid), peavad tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumisisalduse mõõtmist enne ravi PPI-ga ja regulaarselt ravi ajal.

Luumurdude risk

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutada suures annuses ja pikema aja vältel (> 1 aasta), võivad mõeldukalt suurendada puusaluu-, randmeluu- ja selgroomurdude riski, eelkõige eakatel või teiste kaasuvate riskitegurite olemasolul. Vaatlusuuringud viitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üleüldist luumurdude tekkeriski 10...40%. Mingi osa sellest riskist võib olla tingitud teistest riskiteguritest. Osteoporoosiriskiga patsiendid peavad saama tervishoiuteenusid kehtivate kliiniliste ravijuhiste kohaselt ning tagada tuleb piisav D-vitamiini ja kaltsiumi tarvitamine.

Naha subakuutne erütematoosne luupus

Prootonpumba inhibiitoreid on seostatud väga harva naha subakuutse erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päike eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb

artralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma Nexmezoli kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha subakuutse erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Kombinatsioonid teiste ravimpreparaatidega

Esomeprasooli ja atasanaviiri koosmanustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui arvatakse, et atasanaviiri manustamine koos prootonpumba inhibiitoritega on vältimatu, on vajalik hoolikas kliiniline jälgimine, kui atasanaviiri annust suurendatakse 400 mg-ni ja manustatakse koos 100 mg ritonaviiriga; esomeprasooli annus ei tohi ületada 20 mg.

Esomeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Esomeprasooliga ravi alustades või lõpetades tuleb arvestada võimalike koostoimete selliste ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C19 kaudu. Klopidoogreeli ja omeprasooli vahel on täheldatud koostoimet (vt lõik 4.5). Selle koostoime kliiniline tähendus on ebaselge. Ennetava abinõuna tuleb esomeprasooli ja klopidoogreeli samaaegset kasutamist vältida.

Kui esomeprasool määratakse kasutamiseks vajaduse järgi, tuleb arvestada esomeprasooli kõikuvast plasmakontsentratsioonist tingitud võimalikke koostoimeid teiste ravimitega. Vt lõik 4.5.

Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib häirida neuroendokriinsete kasvajate uuringuid. Selle vältimiseks tuleb ravi Nexmezoliga katkestada vähemalt 5 päeva enne CgA määramist (vt lõik 5.1). Kui CgA ja gastriini sisaldus ei ole pärast esmast mõõtmist referentsvahemikku langenud, tuleb mõõtmist korrata 14 päeva pärast prootonpumba inhibiitoriga ravi katkestamist.

Teadaolevat toimet omavad abiained

See ravimpreparaat sisaldab glükoosi ja sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatus, glükoosi-galaktose imendumishäire või sahharoosi-isomaltase puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Esomeprasooli mõju teiste ravimpreparaatide farmakokineetikale

pH-sõltuva imendumisega ravimid

Maohappe pärssimine esomeprasooli ja teiste prootonpumba inhibiitorite ravi ajal võib vähendada või suurendada teiste mao pH tasemest sõltuva imendumisega ravimite imendumist. Sarnaselt teistele happesekretsiooni inhibeerivatele ravimitele, võib esomeprasool-ravi ajal väheneda selliste ravimite nagu ketokonasool, itrakonasool ja erlotiniib imendumine ning suurendada digoksiini imendumine. Omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiini samaaegne kasutamine tervetel inimestel suurendas digoksiini biosaadavust 10% võrra (kuni 30% kahel inimesel kümnest). Harva on teatatud digoksiini toksilisest toimest. Siiski on suurte esomeprasooli annuste manustamisel eakatele patsientidele vajalik ettevaatus. Vere digoksiinisisaldust tuleb jälgida erilise hoolega.

Proteaasi inhibiitorid

On teatatud, et omeprasool omab koostoimeid mõnede proteaasi inhibiitoritega. Teatatud koostoimete kliiniline olulisus ja koostoimemehhanism ei ole alati teada. Omeprasoolravi ajal tõusnud mao pH võib muuta proteaasi inhibiitorite imendumist. Teised võimalikud koostoimemehhanismid mõjuvad läbi CYP2C19 inhibeerimise. Omeprasooliga koosmanustamise korral on teatatud atasanaviiri ja nelfinaviiri seerumisalduse vähenemisest, mistõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) ja 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri koosmanustamine tervetele vabatahtlikele põhjustas atasanaviiri ekspositsiooni olulise languse (ligikaudu 75%-line AUC, C_{max} ja C_{min} vähenemine). Atasanaviiri annuse suurendamine 400 mg-le ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) ja 400 mg atasanaviiri / 100 mg ritonaviiri koosmanustamine tervetele vabatahtlikele põhjustas atasanaviiri ekspositsiooni ligikaudu 30%-lise languse võrreldes ekspositsiooniga 300 mg atasanaviiri / 100 mg ritonaviiri üks kord ööpäevas manustamisel ilma omeprasooli 20 mg üks kord ööpäevas manustamiseta. Omeprasooli

(40 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamisel vähenes nelfinaviiri keskmine AUC, C_{max} ja C_{min} 36...39% võrra ja farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 keskmine AUC, C_{max} ja C_{min} vähenes 75...92% võrra.

Omeprasooli ja esomeprasooli samaste farmakodünaamiliste toimete ning farmakokineetiliste omaduste tõttu ei ole esomeprasooli ja atasanaviiri koosmanustamine soovitatav (vt lõik 4.4) ning esomeprasooli ja nelfinaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

On teatatud, et samaaegne omeprasoolravi (40 mg üks kord ööpäevas) põhjustas sakvinaviiri (manustatuna koos ritonaviiriga) seerumisalduse suurenemise 80...100 % võrra. Omeprasoolravi annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei omanud mõju darunaviiri (manustatuna koos ritonaviiriga) ega amprenaviiri (manustatuna koos ritonaviiriga) ekspositsioonile. Esomeprasoolravi annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei omanud mõju amprenaviiri (manustatuna koos ja ilma ritonaviiriga) ekspositsioonile. Omeprasoolravi annuses 40 mg üks kord ööpäevas ei omanud mõju lopinaviiri (manustatuna koos ritonaviiriga) ekspositsioonile.

CYP2C19 vahendusel metaboliseeritavad ravimpreparaadid

Esomeprasool inhibeerib isoensoüümi CYP2C19, mis on olulisim esomeprasooli metaboliseeriv ensüüm. Kui esomeprasooli kombineeritakse CYP2C19 vahendusel metaboliseeritavate ravimpreparaatidega (nt diasepaam, tsitalopraam, imipramiin, klomipramiin, fenütoiin jne), siis võib nende ravimpreparaatide sisaldus plasmas suureneja ning annuseid tuleb vähendada. Seda tuleb eelkõige silmas pidada juhtudel, kui esomeprasooli määratakse kasutamiseks vajadusest lähtuvalt.

Diasepaam

Samaaegsel 30 mg esomeprasooli manustamisel vähenes CYP2C19 substraadi diasepaami kliirens 45%.

Fenütoiin

Samaaegsel 40 mg esomeprasooli manustamisel suurenes epilepsiahaigetel fenütoiini minimaalne plasmasisaldus 13%. Esomeprasooli lisamisel või ärajätmisel soovitatakse jälgida fenütoiinisaldust plasmas.

Vorikonasool

Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) suurendas vorikonasooli (CYP2C19 substraat) C_{max} ja AUC_{τ} näitajaid vastavalt 15% ning 41%.

Varfariin

Kliinilises uuringus, kus manustati varfariini saavatele patsientidele lisaks 40 mg esomeprasooli, püsisid hüübimisnäitajad lubatud piirides. Turuletulekujärgses perioodis on samaaegse ravi korral siiski täheldatud üksikuid INR-i tõusu juhte. Varfariini või teisi kumariini derivaate saavaid patsiente on soovitatav esomeprasoolravi alustamisel ja lõpetamisel jälgida.

Tsilostasool

Nii omeprasool kui ka esomeprasool toimivad CYP2C19 inhibiitoritena. Ristuvus uuringus suurendas tervetele vabatahtlikele manustatud 40 mg omeprasooli tsilostasooli C_{max} -i 18% ja AUC-d 26% ning ühel tema aktiivsel metaboliidil vastavalt 29% ja 69%.

Tsisapriid

Tervetele vabatahtlikele suurendas 40 mg esomeprasooli manustamine plasmakontsentratsiooni/aja kõvera (AUC) alust pindala 32% ning pikendas eliminatsiooni poolväärtusaega ($t_{1/2}$) 31%, kuid olulist tsisapriidi maksimaalse plasmasisalduse tõusu ei täheldatud. Pärast ainult tsisapriidi manustamist täheldati QTc intervalli vähest pikenedamist, kuid esomeprasooliga kombineerides edasist pikenedamist ei täheldatud (vt ka lõik 4.4).

Klopidogreel

Tervetele vabatahtlikele tehtud kliiniliste uuringute tulemused näitasid farmakokineetilist (FK) / farmakodünaamilist (FD) vastastikust toimet klopidogreeli (300 mg löökannus / 75 mg ööpäevas säilitusannus) ja esomeprasooli (40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas) vahel, põhjustades

klopidogreeli aktiivse metaboliidi vähenenud ekspositsiooni keskmiselt 40% ja tuues kaasa väiksema maksimaalse vereliistakute agregatsiooni (ADP indutseeritud) inhibeerimise keskmiselt 14% võrra.

Kui klopidogreeli manustati koos kindla annuse esomeprasooli 20 mg ja ASH 81 mg kombinatsiooniga, vähenes tervetel vabatahtlikel tehtud uuringus klopidogreeli aktiivse metaboliidi ekspositsioon peaaegu 40% võrreldes ainult klopidogreeli manustamisega. Kuid maksimaalne ADP indutseeritud vereliistakute agregatsiooni inhibeerimise tase oli nendel isikutel sama klopidogreeli ja klopidogreeli + kombinatsiooni (esomeprasool + ASH) rühmas.

Nende esomeprasooli farmakokineetiliste ja farmakodünaamiliste koostoimete kliiniliste väljundite kohta seoses suurte kardiovaskulaarsete sündmustega on vaatlusuuringutes ja kliinilistes uuringutes avaldatud vasturääkivaid andmeid. Ettevaatusabinõuna ei ole samaaegne klopidogreeli kasutamine soovitatav.

Takroliimus

Samaaegsel esomeprasooli kasutamisel on teatatud takroliimuse sisalduse suurenemisest seerumis. Hoolikalt tuleb jälgida takroliimusesisaldust seerumist, samuti neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens) ja vajaduse korral kohandada takroliimuse annust.

Metotreksaat

Mõnel patsiendil on PPI-ga koosmanustamisel teatatud metotreksaadisisalduse suurenemisest. Suure annuse metotreksaadi manustamisel tuleb kaaluda ajutist esomeprasoolravi katkestamist.

Uuritud ravimpreparaadid, millel puuduvad kliiniliselt olulised koostoimed

Amokitsilliin ja kinidiin

Esomeprasoolil ei ole täheldatud kliiniliselt olulist mõju amokitsilliini ega kinidiini farmakokineetikale.

Naprokseen või rofekoksiib

Uuringud, mis hindasid esomeprasooli ja naprokseeni või rofekoksiibi samaaegset manustamist, ei tuvastanud lühiajalistes uuringutes ühtegi kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet.

Teiste ravimpreparaatide mõju esomeprasooli farmakokineetikale

CYP2C19 ja/või CYP3A4 inhibeerivad ravimpreparaadid

Esomeprasool metaboliseeritakse CYP2C19 ja CYP3A4 vahendusel. Esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel manustamisel kahekordistus esomeprasooli AUC. Esomeprasooli ja CYP2C19/CYP3A4 kombineeritud inhibiitori samaaegsel manustamisel võib ekspositsioon esomeprasoolile enam kui kahekordistuda. CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor vorikonasool suurendas esomeprasooli AUC_{τ-d} 280%. Kummalgi juhul ei ole esomeprasooli annuse vähendamine regulaarselt vajalik. Annuse kohandamist tuleks siiski kaaluda, kui patsiendil on raske maksakahjustus ning kui vajalik on pikaajaline ravi.

CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerivad ravimpreparaadid

Ravimpreparaadid, mis teadaolevalt indutseerivad CYP2C19 või CYP3A4 või mõlemat ensüümi (nt rifampitsiin ja liht-naistepuna), võivad esomeprasooli ainevahetust kiirendades vähendada esomeprasoolisisaldust seerumis.

Lapsed

Koostoime uuringuid teiste ravimitega on tehtud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilised andmed esomeprasooli kasutamise kohta rasedatel on ebapiisavad. Paljusid rasedaid hõlmanud esomeprasooli ratseemilise seguga tehtud epidemioloogilised uuringud ei ole viidanud lootele väärenguid tekitavale ega toksilisele toimele. Loomkatsed esomeprasooliga ei näita otsest või

kaudset kahjulikku toimet embrüo/loote arengule. Loomkatsed ratseemilise seguga ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Esomeprasooli määramisel rasedatele tuleb olla ettevaatlik. Keskmise hulk rasedate kohta saadud andmeid (300 kuni 1000 raseda andmed) näitab, et esomeprasool ei põhjusta vääringuid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas esomeprasool eritub inimese rinnapiima. Andmed esomeprasooli toime kohta vastsündinutele/imikutele on ebapiisavad. Esomeprasooli ei tohi imetamise ajal kasutada.

Fertiilsus

Loomkatsed suukaudselt manustatud omeprasooli ratseemilise seguga ei näita toimet viljakusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esomeprasool mõjutab kergelt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. On teatatud kõrvaltoimetest, nagu peeringlus (aeg-ajalt) ja hägune nägemine (harv) (vt lõik 4.8). Patsiendid, kellel esinevad sellised kõrvaltoimed, ei tohi juhtida autot ega käsitseda masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (samuti turuletulekujärgselt) on kõige sagedamini registreeritud kõrvaltoimed peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus ja iiveldus. Lisaks on ohutusprofiil erinevatel ravimvormidel, näidustustel, vanuse- ja patsiendirühmadel sarnane. Ei ole tuvastatud ühtegi annusest sõltuvat kõrvaltoimet.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esomeprasooli kliiniliste uuringute programmis ja turuletulekujärgses perioodis on täheldatud või kahtlustatud järgmisi kõrvaltoimeid. Ükski neist ei sõltunud annuse suuruselt. Kõrvaltoimed klassifitseeritakse vastavalt organsüsteemide klassidele ja esinemissageduste alusel: väga sage $\geq 1/10$, sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$; harv $\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$; väga harv $< 1/10\ 000$, teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Vere ja lümfisüsteemi häired				Leukopeenia, trombotsütopeenia	Agranulotsütoos, pantsütopeenia	
Immuunsüsteemi häired				Ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödem ja anafülaktiline reaktsioon/ šokk		
Ainevahetus- ja toitumishäired			Perifeerne turse	Hüponatreemia		Hüpomagneesiumia (vt lõik 4.4); raske hüpomagneesiumia võib korreleeruda hüpokaltseemiaga. Hüpomagneesiumia võib olla seotud ka hüpokaleemiaga

	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Väga harv	Teadmata
Psühhiaatrilised häired			Unetus	Agiteeritus, segasus, depressioon	Agressioon, hallutsinatsioonid	
Närvisüsteemi häired		Peavalu	Pearinglus, paresteesia, unisus	Maitsetundlikkuse häired		
Silma kahjustused				Hägune nägemine		
Kõrva ja labürindi kahjustused			Vertiigo			
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired				Bronhospasm		
Seedetrakti häired		Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, iiveldus/ oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)	Suukuivus	Stomatiit, gastrointestinaalne kandidiaas		Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired			Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Hepatiit koos ikterusega või ilma	Maksa- puudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel	
Naha ja nahaaluskoe kahjustused			Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria	Alopeetsia, valgustundlikkus	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)	Naha subakuutne erütematoosne tuupus (vt lõik 4.4)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused			Puusaluu-, randmeluu- või lülisambamurrud (vt lõik 4.4)	Artralgia, müalgia	Lihasnõrkus	
Neerude ja kuseteede häired					Interstitsiaalne nefriit; samal ajal on mõnel patsiendil teatatud neeru- puudulikkusest	
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired					Günekomastia	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid				Üldine halb enesetunne, suurenenud higistamine		

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest www.ravimiamet.ee kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Hetke andmete põhjal on ravimi tahtliku üleannustamise kogemused väga vähesed. 280 mg annuse manustamisel tekkinud sümptomitena on kirjeldatud seedetrakti nähte ja nõrkust. Ühekordse 80 mg esomeprasooli annuse manustamisel sümptome ei tekkinud.

Ravi

Spetsiifilist antidooti ei ole teada. Esomeprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole seetõttu täielikult dialüüsitav. Nagu kõikide üleannustamise juhtude korral, peab ravi olema sümptomaatiline ning kasutada tuleb üldtoetavaid ravimeetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peptilise haavandi ja gastroösofageaalse reflukshaiguse raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid
ATC-kood: A02BC05

Esomeprasool on omeprasooli S-isomeer, mis vähendab maohappesust spetsiifilise suunatud toimemehhanismiga. See on parietaalraku prootonpumba spetsiifiline inhibiitor. Nii omeprasooli R- kui ka S-isomeeri farmakodünaamiline aktiivsus on sarnane.

Toimemehhanism

Esomeprasool on nõrk alus ning see kontsentreeritakse ja konverteeritakse toimivaks vormiks parietaalraku sekretoorsete kanalikeste väga happelises keskkonnas, kus ta inhibeerib ensüümi H^+K^+ -ATPaasi (prootonpumpa) ning inhibeerib nii basaalselt kui stimuleeritud happesekretsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast 20 mg ja 40 mg esomeprasooli suukaudset manustamist algab toime ühe tunni möödudes. 20 mg esomeprasooli manustamisel üks kord ööpäevas viie päeva jooksul vähenes pentagastriini stimulatsiooni järel keskmine suurim happe tootmine 90%, mida mõõdeti 5. päeval 6...7 tundi pärast annust.

Pärast viiepäevast suukaudset annustamist 20 mg ja 40 mg esomeprasooliga püsis maosisene pH üle 4 keskmiselt vastavalt 13 ja 17 tundi, üle 24 tunni sümptomaatilistel gastroösofageaalse reflukshaigusega (GERD) patsientidel. Patsientide osakaal, kelle mao pH püsis üle 4 vähemalt 8, 12 ja 16 tundi, oli 20 mg esomeprasooli manustamisel vastavalt 76%, 54% ja 24%. Vastavad näitajad 40 mg esomeprasooli manustamisel olid 97%, 92% ja 56%.

Plasmakontsentratsiooni asendusparameetrina AUC-d kasutades on näidatud happesekretsiooni pärssimise ning ekspositsiooni korrelatsiooni.

Happe inhibitsiooni terapeutilised toimed

Refluksösofagiidi ravis 40 mg esomeprasooliga tervenesis ligikaudu 78% patsientidest neljanädalase ning 93% kaheksanädalase ravi järel.

Ühenädalane ravi 20 mg esomeprasooliga kaks korda ööpäevas ning sobivate antibiootikumidega andis eduka *H. pylori* eradikatsiooni ligikaudu 90% patsiendil.

Pärast ühenädalast eradikatsioonravi ei ole vaja jätkata monoteraapiat antisekretoorsete ravimpreparaatidega, et haavandi tervenemine oleks tõhus ning leevendamaks tüsistumata kaksteistsõrmikuhaavandite sümptomeid.

Randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrollitud kliinilises uuringus randomiseeriti patsiendid, kellel esines endoskoopiliselt kinnitatud peptilise haavandi verejooks, mida iseloomustati kui Forrest Ia, Ib, IIa või IIb (vastavalt 9%, 43%, 38% ja 10%), saama esomeprasooli infusioonilahust (n = 375) või platseebot (n = 389). Endoskoopilise hemostaasi järgselt said patsiendid kas 80 mg esomeprasooli intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul, mille järgselt püsiinfusioonina 8 mg esomeprasooli tunnis, või platseebot 72 tunni vältel. Pärast algset 72-tunnist perioodi said kõik patsiendid maohappesuse langetamiseks uuringu avatud osas 40 mg suukaudset esomeprasooli 27 päeva jooksul. Verejooksu retsidiivi esinemissagedus oli 3 päeva jooksul esomeprasooliga ravitud rühmas 5,9%, võrreldes 10,3%-ga platseeborühmas. 30. ravijärgseks päevaks oli verejooksu retsidiivi esinemissagedus esomeprasooliga ravitud rühmas 7,7%, võrreldes 13,6%-ga platseeborühmas.

Antisekretoorsete ravimite manustamise ajal suureneb seerumi gastriini sisaldus happesuse languse mõjul. Samuti suureneb maohappesuse vähenemise tõttu CgA. CgA sisalduse suurenemine võib mõjutada neuroendokriinikasvajate uuringuid. Olemasolevad avaldatud andmed näitavad, et ravi prootonpumba inhibiitoritega tuleb katkestada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA sisalduse mõõtmist. See võimaldab PPI-ravist tingitud suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Pikaajalise ravi ajal esomeprasoolioga on nii lastel kui ka täiskasvanutel täheldatud ECL-rakkude arvu kasvu, mida võib seostada gastriini sisalduse tõusuga seerumis. Selle leiu tulemus ei ole kliiniliselt oluline.

Antisekretoorsete ravimpreparaatide pikaajalisel kasutamisel on teatatud mao glandulaarsete tsüstide mõnevõrra suurenenud esinemissagedust. Need muutused on tugeva happesekretsiooni füsioloogiline tulemus, kuid glandulaartsüstid on healoomulised ning näivad olevat pöörduvad.

Mis tahes põhjusel vähenenud maohappesus, sh prootonpumba inhibiitorite mõjul, suurendab normaalselt soolestikus esinevate bakterite arvukust maos. Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada seedetraktiinfektsioonide riski, nagu *Salmonella*, *Campylobacter*, ja võimalik, et hospitaliseeritud patsientidel ka *Clostridium difficile*.

Kliiniline efektiivsus

Kahes uuringus mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (sh COX-2-selektiivseid) võtvate patsientidega olid esomeprasooli maohaavandi ravi tulemused paremad kui aktiivsel võrdlusravimil ranitidiinil.

Kahes uuringus mittesteroidseid põletikuvastaseid ravimeid (sh COX-2-selektiivseid) kasutavate patsientidega (vanuses üle 60 aasta ja/või eelnev haavand) olid esomeprasoolil paremad näitajad mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ennetamises kui platseebol.

Lapsed

Uuringus gastroösofagealse reflukshaigusega lastel (< 1...17-aastased), kes said pikaajalist ravi prootonpumba inhibiitoritega, tekkis 61% lastest kergekujuline ECL-rakkude hüperplasia, mis on teadmata kliinilise tähtsusega ja millest ei arenenud edasi atroofilist gastriiti või kartsinoidseid kasvajaid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Esomeprasooli on happelises keskkonnas labiilne ning manustatakse suu kaudu maohappekindla kattega graanulite vormis. *In vivo* konversioon R-isomeeriks on vähene. Esomeprasool imendub kiiresti, maksimaalne sisaldus plasmas saavutatakse ligikaudu 1...2 tundi pärast ravimi võtmist. Absoluutne biosaadavus on ühekordse 40 mg annuse järel 64% ning suureneb korduval üks kord ööpäevas manustamisel 89%-ni. 20 mg esomeprasooli puhul on vastavad näitajad 50% ja 68%.

Koos toiduga võtmisel esomeprasooli imendumine viivitub ning väheneb, kuigi sellel ei ole olulist mõju esomeprasooli toimele maohappe vähendamisel.

Jaotumine

Tervetel vabatahtlikel on tasakaalukontsentratsiooni juures jaotusruumala ligikaudu 0,22 l/kg kehakaalu kohta. Esomeprasool seondub 97% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Esomeprasooli metaboliseeritakse täielikult tsüstokroomi P450 süsteemi (CYP) vahendusel. Esomeprasooli metabolismi põhiosa sõltub polümorfsest isoensüümist CYP2C19, mis vastutab esomeprasooli hüdroksü- ja desmetüül-metaboliitide tekke eest. Ülejäänud osa sõltub teisest spetsiifilisest isovormist (CYP3A4), mis vastutab esomeprasoolsulfooni tekke eest, mis on plasmast põhimetaboliit.

Eritumine

Alljärgnevad parameetrid peegeldavad farmakokineetikat peamiselt isikutel, kelle on funktsionaalne CYP2C19 ensüüm (nn kiired metaboliseerijad).

Üldine plasmakliirens oli ühekordse annuse manustamisel ligikaudu 17 l/h ning korduval manustamisel ligikaudu 9 l/h. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg oli korduval üks kord ööpäevas manustamisel ligikaudu 1,3 tundi. Esomeprasool elimineeritakse annuste vahelise ajal plasmast täielikult ning üks kord ööpäevas manustamisel ravim ei kuhju.

Esomeprasooli põhimetaboliitidel ei ole mõju maohappe sekretsioonile. Peaaegu 80% suukaudsest esomeprasooli annusest eritub metaboliitidena uriini, ülejäänud väljaheidetega. Uriinis on lähteravimi osakaal vähem kui 1%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Esomeprasooli farmakokineetikat on uuritud annustes kuni 40 mg kaks korda ööpäevas. Korduval esomeprasooli manustamisel plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala suurenes. Suurenemine sõltub annusest ja korduvate annuste manustamisel suureneb AUC annustega võrreldes proportsionaalselt rohkem. See ajast ja annusest sõltuvus tuleneb esmasainevahetuse ning süsteemse kliirensi vähenemisest, mille arvatav põhjus on CYP2C19 ensüümi pärssimine esomeprasooli ja/või selle sulfoonmetaboliidi vahendusel.

Patsientide erirühmad

Aeglased metaboliseerijad

Ligikaudu 2,9 ± 1,5% populatsioonist ei ole funktsionaalset CYP2C19 ensüümi ning neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Neil isikutel metaboliseeritakse esomeprasooli tõenäoliselt peamiselt CYP3A4 vahendusel katalüüsid. Pärast 40 mg esomeprasooli korduvat manustamist üks kord ööpäevas oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala ligikaudu 100% suurem kui funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga isikutel (kiired metaboliseerijad). Keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon suurenes ligikaudu 60%. Need leiud ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

Eakad

Eakatel (71...80-aastased) ei ole esomeprasooli metabolism oluliselt muutunud.

Sugu

Pärast 40 mg esomeprasooli ühekordset annust oli plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala naistel ligikaudu 30% suurem kui meestel. Korduval üks kord ööpäevas manustamisel soolist erinevust ei täheldatud. Need leiud ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

Maksakahjustus

Kerge kuni keskmine maksafunktsiooni häire võib mõjutada esomeprasooli metabolismi. Raske maksafunktsiooni häirega patsientidel metabolism aeglustub, mille tagajärjel esomeprasooli plasmakontsentratsiooni/aja kõvera alune pindala kahekordistub. Seetõttu ei tohi raske funktsioonihäire korral ületada maksimaalset annust 20 mg. Esomeprasool ega selle põhimetaboliidid ei kuhju üks kord ööpäevas manustamisel.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni häiretega patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Et neerud vastutavad esomeprasooli metaboliitide ekskretsiooni, kuid mitte lähteühendi eliminatsiooni eest, ei ole oodata esomeprasooli ainevahetuse muutust neerufunktsiooni häire korral.

Lapsed

12...18-aastased noorukid

Pärast 20 mg ja 40 mg esomeprasooli korduvat manustamist oli mõlema annuse puhul üldekspositsioon (AUC) ning aeg maksimaalse plasmakontsentratsiooni saavutamiseni (t_{max}) 12...18-aastastel sama mis täiskasvanutel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näitadanud kahjulikku toimet inimesele. Kliinilistes uuringutes mitteilmnenud, kuid loomkatsetes täheldatud kõrvaltoimed, mis tekkisid inimestel kasutatavaga sarnaneva kliinilise ekspositsiooni juures ning millel on võimalik tähtsus ravimpreparaadi kliinilisel kasutamisel, olid järgmised:
kartsinogeensuse uuringud rottidel ratseemilise seguga on näidanud ECL rakkude hüperplaasiat ja kartsinoidide teket. Need rottidel kirjeldatud toimed on pideva, väljendunud hüpergastrineemia tulemus, mis tekivad sekundaarsena maohappe vähenemisele ning neid täheldatakse pärast pikaajalist ravi maohappe sekretsiooni inhibiitoritega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu:

sahharoos,
maisitärklis,
veeldatud glükoos,
hüdrosüpropüültselluloos,
povidoon,
talk,
titaandioksiid (E171),
metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1),
glütseroolmonostearaat,
propüleenglükool,
steariinhape,
polüsorbaat 80,
simetikoon,
mikrokristalliline tselluloos,
makrogool 6000,
krospovidoon,
kolloidne veevaba ränidioksiid
magneesiumstearaat.

Tableti kate:

hüpromelloos,
makrogool 6000,

titaandioksiid (E171),
talk,
punane raudoksiid (E172),
Nexmezol 20 mg: kollane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Aclar/alumiinium blisterpakend
18 kuud.

Alumiinium/alumiinium blisterpakend
2 aastat.

HDPE pudel

2 aastat.

Pärast esmast avamist: 6 kuud.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C. Hoida pudel tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Alumiinium/alumiinium blisterpakend ja aclar/alumiinium blisterpakend
Hoida temperatuuril kuni 25 °C.

HDPE pudel

Enne HDPE pudeli esmast avamist:

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Alumiinium/alumiinium blisterpakendid ja aclar/alumiinium blisterpakendid 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 ja 100 × 1 gastroresistentse tabletiga.

PP korgi ja kuivatusainega HDPE pudelid 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 98, 100 ja 250 gastroresistentse tabletiga.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamine nasogastraalsondi kaudu

1. Pange tablett sobivasse süstlasse ning täitke süstal ligikaudu 25 ml vee ning 5 ml õhuga. Mõnede sondide puhul on lahustamiseks vajalik 50 ml vett, et graanulid ei ummistaks sondi.
2. Loksutage süstalt kohe ligikaudu 2 minutit, et tablett lahustuks.
3. Hoidke süstalt püstises asendis ots ülespoole ja veenduge, et see ei ole ummistunud.
4. Ühendage süstal sondi külge, hoides süstalt kõrgemal.
5. Loksutage süstalt ning keerake tipp alla. Süstige kohe 5...10 ml sondi sisse. Pöörake süstalt pärast süstimist ning loksutage. Hoidke süstla tippu üles suunatuna, et see ei ummistuks.
6. Keerake süstla ots allapoole ning süstige kohe veel 5...10 ml sondi sisse. Korrake protseduuri, kuni süstal on tühi.
7. Täitke süstal 25 ml vee ning 5 ml õhuga ja korrake vajadusel punkti 5, et loputada alla süstlasse jäänud ravimijäägid. Mõnede sondide puhul tuleb kasutada 50 ml vett.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

Nexmezol 20mg: 626909
Nexmezol 40mg: 627009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 13.03.2009
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 05.02.2013

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2017