

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Esomeprazole Actavis, 20 mg gastroresistentsed tabletid
Esomeprazole Actavis, 40 mg gastroresistentsed tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

20 mg: Üks gastroresistentne tablett sisaldab 20 mg esomeprasooli (vastab 21,75 mg esomeprasoolmagneesiumdihüdraadile).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab kuni 5,56 mg sahharoosi.

40 mg: Üks gastroresistentne tablett sisaldab 40 mg esomeprasooli (vastab 43,5 mg esomeprasoolmagneesiumdihüdraadile).

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks tablett sisaldab kuni 11,3 mg sahharoosi.

INN: *Esomeprazolom*

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne tablett.

20 mg: heleroosa, ellipsikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtudega 6,55 x 13,6 mm.

40 mg: roosa, ellipsikujuline kaksikkumer õhukese polümeerikattega tablett, mõõtudega 8,2 x 17 mm.

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 kasutamisega seotud maohaavandite ravi;
- MSPVA kasutamisega 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 esomeprasooli üks kord ööpäevas 4 nädalat.
Täiendav 4-nädalane ravi on soovitatav patsientidele, kellel ösofagiit ei ole paranenud või kui sümptomid on jäänud püsima.
- Pikaajaline säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga patsientidel
20 mg esomeprasooli üks kord ööpäevas.
- Gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi
20 mg esomeprasooli üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ei ole ösofagiiti. Kui sümptomeid ei ole 4 nädalaga õnnestunud kontrolli alla saada, tuleb patsiendil teostada täiendavad uuringud. Kui sümptomid on taandunud, saab edaspidi haigusnähte leevendada annusega 20 mg esomeprasooli üks kord ööpäevas. Võib kasutada ravi annusega 20 mg esomeprasooli 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 klaritromütsiiniga kaks korda ööpäevas, 7 päeva vältel.

Pikaajalist ravi MSPVA-dega vajavad patsiendid

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

Peptilise haavandi verejooksu retsidiivi vältimine pärast intravenoosset ravi

40 mg esomeprasooli üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul pärast intravenoosset 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. Kliiniliste andmete tuginedes saavutatakse enamusel 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 erigrupid

Neerukahjustus

Annuse kohandamine neerufunktsiooni häirega patsientidel ei ole vajalik. Raske neerupuudulikkusega patsientide ravi osas puudub vastav kliiniline kogemus, seetõttu tuleb neil ravimit kasutada erilise ettevaatlikkusega (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Annuse kohandamine kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole vajalik. Raske maksakahjustusega patsientide ravis ei tohi ületada maksimaalset annust 20 mg esomeprasooli ööpäevas (vt lõik 5.2).

Eakad

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

Lapsed

Noorukid alates 12-aasta vanusest

Gastroösofageaalne reflukshaigus

- Erosiivse reflüksösofagiidi ravi
40 mg esomeprasooli üks kord ööpäevas 4 nädalat.
Täiendav 4-nädalane ravi on soovitatav patsientidele, kellel ösofagiit ei ole paranenud või kui sümptomid on jäänud püsima.
- Pikaajaline säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga patsientidel
20 mg esomeprasooli üks kord ööpäevas.
- Gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi
20 mg esomeprasooli üks kord ööpäevas patsientidele, kellel ei ole ösofagiiti. Kui sümptomeid ei ole 4 nädalaga õnnestunud kontrolli alla saada, tuleb patsiendil teostada täiendavad uuringud. Kui sümptomid on taandunud, saab edaspidi haigusnähte leevendada annusega 20 mg esomeprasooli üks kord ööpäevas.

***Helicobacter pylori* põhjustatud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi**

Sobiliku kombineeritud ravi valimisel tuleb arvesse võtta riiklikke, piirkondlikke ja kohalikke bakterialse resistentsuse, ravi kestuse (tavaliselt 7 päeva, mõnikord kuni 14 päeva) ja soovitusliku antibiootikumide kasutamise osas kehtivaid ametlikke juhendeid. Ravi peab toimuma spetsialisti järelvalve all.

Annustamise soovitused on järgmised:

Kehakaal	Annustamine
30...40 kg	Kombinatsioonravi kahe antibiootikumiga: esomeprasool 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: esomeprasool 20 mg, amoksitsilliin 1 g ja klaritromütsiin 500 mg koos manustatuna kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul.

Alla 12-aastased lapsed

Esomeprazole Actavis't ei tohi kasutada noorematel kui 12-aastastel lastel. Nende jaoks on saadaval sobivamaid esomeprasooli ravimvorme.

Manustamisviis

Tablett neelatakse koos veega 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 lagunened ning jooge graanulitega vedelik ära kohe või 30 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 gastraalsondi kaudu. Valitud süstla ja sondi omavahelist 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 nefinaviiriga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mis tahes muude kasvajale viitavate sümptomite ilmnemisel (nt märkimisväärne kehakaalu langus, korduv oksendamine, neelamisraskus, veriokse või veriroe) ning kui kahtlustatakse või esineb teadaolev maohaavand, tuleb välistada selle pahaloomulisus, sest ravi esomeprasooliga võib leevendada sümptomeid ja raskendada diagnoosimist.

Pikaajaline kasutamine

Pikaajalisel ravil olevaid patsiente (eriti need, kelle ravi on kestnud üle aasta) tuleb regulaarselt jälgida.

Ravi vastavalt vajadusele

Patsiendid, kes kasutavad ravimit vastavalt vajadusele, peavad võtma ühendust oma raviarstiga, kui nende haiguse sümptomaatika või iseloom muutub.

Helicobacter pylori eradikatsioon

Esomeprasooli määramisel *Helicobacter pylori* eradikatsiooniks tuleb arvestada kõigi kolme komponendi omavahelise koostoime võimalusega. Klaritromütsiin on tugev CYP3A4 inhibiitor ning kolmikravi määramisel patsiendile, kes samal ajal tarvitab ka teisi CYP3A4 kaudu metaboliseeruvaid ravimeid, nagu tsisapriid, tuleb arvestada klaritromütsiini vastunäidustusi ja koostoimeid.

Seedetrakti infektsioonid

Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib põhjustada seedetrakti infektsioonide, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*, riski vähest tõusu (vt lõik 5.1).

Mõju B₁₂-vitamiini imendumisele

Esomeprasool, nagu kõik hapet blokeerivad ravimid, võib vähendada B₁₂-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdria tõttu. Seda tuleb arvestada pikaajalist ravi saavatel patsientidel, kellel on vähenenud B₁₂-vitamiini kehavarud või neil, kel esinevad riskifaktorid B₁₂-vitamiini imendumise vähenemiseks.

Hüpomagneseemia

PPI-dega, nagu esomeprasool, vähemalt 3 kuud või enamusel juhtudel kuni aasta, ravitud patsientidel on teatatud raskekujulise hüpomagneseemia tekkest. Võivad esineda hüpomagneseemia tõsised ilmingud, nt väsimus, tetaania, deliirium, krampid, peeringlus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad esineda ka varjatult ja jääda tähelepanuta. Enamusel nendest patsientidest on hüpomagneseemia pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-ravi ärajätmist möödunud. Patsientide puhul, kelle ravi võib kesta pikka aega või kes võtavad PPI-d koos digoksiiniga või hüpomagneseemiat tekitavate ravimitega (nt diureetikumid), peavad meditsiinitöötajad kaaluma enne PPI-ravi alustamist magneesiumisisalduse määramist ja kordama seda ravi ajal perioodiliselt.

Luumurrud

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kasutatuna suurtes annustes ja pika aja vältel (>1 aasta), võivad mõõdukalt suurendada puusaluu-, randmeluu- ja selgroomurdude riski, eelkõige eakatel või teadaolevate või muude riskifaktoritega patsientidel. Vaatlusuuringutes on täheldatud, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üldist luumurdude tekkeriski 10...40%. Mõned neist suurenemistest võivad olla tingitud muudest riskifaktoritest. Osteoporoosi riskiga patsiendid peavad saama ravi vastavalt kehtivatele ravijuhistele ning saama piisavalt juurde D-vitamiini ja kaltsiumi.

Naha subakuutne erütematoosne luupus

Prootonpumba inhibiitoreid seostatakse väga harva naha subakuutse erütematoosse luupuse juhtudega. Kahjustuste ilmnemisel, eelkõige päikese eest katmata nahapiirkondadel, ja kui kaasneb artralgia, peab patsient pöörduma viivitamata tervishoiutöötaja poole, kes peab kaaluma esomeprasooli kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Kombinatsioonid teiste ravimitega

Esomeprasooli ja atasanaviiri samaaegne manustamine ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitori kombinatsiooni peetakse vältimatuks, soovatakse tähelepanelikku kliinilist jälgimist kombinatsiooni puhul, kus atasanaviiri annust suurendatakse kuni 400 mg koos 100 mg ritonaviiriga. Esomeprasooli annus ei tohi ületada 20 mg.

Esomeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Esomeprasooliga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleb arvestada võimalike koostoimetega CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega. Klopidoogreeli ja esomeprasooli vahel on täheldatud koostoimet (vt lõik 4.5). Selle kliiniline tähendus on teadmata. Ettevaatusabinõuna tuleb esomeprasooli ja klopidoogreeli koosmanustamist vältida.

Kui esomeprasooli määratakse „vastavalt vajadusele“ raviks, tuleb esomeprasooli kõikuva plasmakontsentratsiooni tõttu kaaluda teiste ravimitega tekkivate koostoimete tagajärgi (vt lõik 4.5).

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Tõusnud kromogranin A (CgA) tase võib häirida neuroendokriinsete kasvaja uuringuid. Selle mõju vältimiseks tuleb vähemalt 5 päeva enne CgA määramist katkestada ravi esomeprasooliga (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 lõpetamist.

Abiained

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi gastroresistentses tablettis, see tähendab põhimõtteliselt “naatriumivaba”.

Sahharoos

Ravim sisaldab sahharoosi. Päriliku fruktoositalumatus, glükoos-galaktoos malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Esomeprasooli toime teiste ravimite farmakokineetikale

Proteaasi inhibiitorid

On teada, et omeprasool omab koostoimet mõnede proteaasi inhibiitoritega. Teatatud koostoimete kliiniline tähtsus ja toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Maohappe tõusnud pH tase omeprasooli ravi käigus võib muuta proteaasi inhibiitorite imendumist. Teised võimalikud koostoimemehhanismid mõjuvad läbi CYP219 inhibeerimise.

Omeprasooliga koosmanustamisel on teatatud ravimite, nagu atasanaviir ja nelfinaviir, seerumi taseme vähenemisest, mistõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas)

koosmanustamine 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiriga põhjustas tervetel vabatahtlikel atasanaviiri ekspositsiooni olulist langust (ligikaudu 75% järgmistes näitajates: AUC, C_{max} ja C_{min}). Atasanaviiri annuse tõstmine kuni 400 mg-le ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) ja atasanaviiri/ritonaviiri (400 mg/100 mg) koosmanustamine tervetele vabatahtlikele põhjustas atasanaviiri ekspositsiooni languse ligi 30% võrra võrreldes ekspositsiooniga atasanaviiri/ritonaviiri kasutamisel annuses 300 mg/100 mg üks kord ööpäevas ilma 20 mg omeprasoolita üks kord ööpäevas. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) manustamisel koos nelfinaviiriga vähenesid nelfinaviiri AUC, C_{max} ja C_{min} 36...39% ning aktiivse metaboliidi M8 samad näitajad 75...92%. Tulenevalt omeprasooli ja esomeprasooli farmakodünaamiliste toimete ning farmakokineetiliste omaduste sarnasusest ei ole esomeprasooli ja atasanaviiri samaaegne koosmanustamine soovitatav (vt lõik 4.4) ning esomeprasooli ja nelfinaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

Sakvinaaviiri (koos samaaegse ritonaviiriga) kohta on teateid tõusnud tasemest (80...100%) seerumis samaaegse omeprasooli ravi (40 mg üks kord ööpäevas) puhul. Omeprasooli ravil annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei ilmnenud toimet darunaviiri ega amprenaviiri ekspositsioonidele (mõlemad ravimid kombinatsioonis ritonaviiriga). Esomeprasooli ravil annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei ilmnenud toimet amprenaviiri ekspositsioonile (koos või ilma ritonaviirita). Omeprasooli ravil annuses 40 mg üks kord ööpäevas ei ilmnenud toimet lopinaviiri ekspositsioonile (koos ritonaviiriga). Omeprasooli ja esomeprasooli sarnaste farmakodünaamiliste toimete ja farmakokineetiliste omaduste tõttu ei ole esomeprasooli ja atasanaviiri koosmanustamine soovitatav ning esomeprasooli ja nelfinaviiri koosmanustamine on vastunäidustatud.

Metotreksaat

Metotreksaadi ja prootonpumba inhibiitorite samaaegsel kasutamisel on mõnedel patsientidel teatatud metotreksaadi taseme tõusust. Seetõttu tuleb suurtes annustes metotreksaadi kasutamisel kaaluda esomeprasooli manustamise ajutist katkestamist.

Takroliimus

On teatatud, et samaaegne esomeprasooli manustamine suurendab takroliimuse seerumisisaldust. Ravi jooksul tuleb sagedamini jälgida takroliimuse kontsentratsiooni, samuti neerufunktsiooni (kreatiini kliirens) ning vajadusel kohandada takroliimuse annust.

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 teiste happesekretsiooni pärssivate ravimitega võib esomeprasooli samaaegsel manustamisel väheneda ketokonasooli, itrakonasooli ja erlotiniibi imendumine, samal ajal kui digoksiini imendumine võib suureneda. Samaaegne ravi omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiiniga suurendas tervetel isikutel digoksiini biosaadavust 10% võrra (kuni 30% kahel isikul kümnest). Digoksiini toksilisuse kohta on harva teatatud. Siiski tuleb rakendada ettevaatust suures annuses digoksiini manustamisel eakatele patsientidele. Nendel juhtudel tuleb rakendada digoksiin-ravi jälgimist.

CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvad ravimid

Esomeprasool inhibeerib CYP2C19 isoensüümi, mille kaudu esomeprasool peamiselt metaboliseerub. Seega esomeprasooli kombineerimisel teiste CYP2C19 kaudu metaboliseeritavate ravimitega, nagu diasepaam, tsitalopraam, imipramiin, klomipramiin, fenütoiin jt, võib viimaste plasmakontsentratsioon suureneda ning tekkida vajadus nende annuste vähendamiseks. Eriti tuleb seda asjaolu silmas pidada esomeprasooli määramisel „ainult vajadusel“-raviks.

Diasepaam

30 mg esomeprasooli samaaegsel manustamisel vähenes diasepaami CYP2C19 kliirens 45% võrra.

Fenütoiin

Samaaegsel fenütoiini ja 40 mg esomeprasooli manustamisel epileptikutele suurenes fenütoiini plasmasisaldus 13% võrra. Kui ravi esomeprasooliga on alustatud või lõpetatud, on soovitatav jälgida fenütoiini kontsentratsiooni plasmal.

Vorikonasool

Omeprasool (40 mg üks kord ööpäevas) suurendas vorikonasooli (CYP2C19 substraat) C_{\max} 15% ja AUC-d 41% võrra.

Tsilostasool

Omeprasool ja esomeprasool omavad CYP2C19 pärssivat toimet. Tervetele vabatahtlikele annuses 40 mg manustatud omeprasool suurendas tsilostasooli C_{\max} ja AUC vastavalt 18% ja 26% ning samu näitajaid tsilostasooli aktiivsel metaboliidil vastavalt 29% ja 69%.

Tsisapriid

Kui tervetele vabatahtlikele manustati samaaegselt tsisapriidi ja 40 mg esomeprasooli, suurenes tsisapriidi plasmakontsentratsioon/aeg kõvera alune pindala (AUC) 32% ja eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pikenes 31% võrra, kuid ei tekkinud plasmakontsentratsiooni märkimisväärsed suurenemist. Ainult tsisapriidi manustamisel täheldati vähest QT-intervalli pikenedamist, kuid tsisapriidi ja esomeprasooli koosmanustamisel intervalli edasist pikenedamist ei täheldatud (vt ka lõik 4.4).

Varfariin

Kliinilises uuringus, kus manustati 40 mg esomeprasooli samaaegselt varfariiniga, täheldati, et koagulatsiooniajad jäid lubatud vahemikku. Siiski on turuletulekujärgselt kaasuva ravi ajal üksikjuhtudel täheldatud kliiniliselt olulist INR väärtuste tõusu. Soovitav on varfariini või teiste kumariini derivaatidega samaaegse esomeprasooli ravi alustamisel ning lõpetamisel jälgida vastavaid näitajaid.

Klopidogreel

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringutes on ilmnenud farmakokineetiline/farmakodünaamiline koostoime klopidogreeli (300 mg algannuses/75 mg ööpäevases säilitusannuses) ja esomeprasooli (40 mg suukaudselt ööpäevas) vahel, mille korral langes klopidogreeli aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon keskmiselt 40% võrra; sellest tulenevalt vähenes (ADP indutseeritud) trombotsüütide agregatsiooni maksimaalne pärssimine keskmiselt 14% võrra.

Tervetel vabatahtlikel läbiviidud uuringus, milles manustati klopidogreeli koos fikseeritud annuses esomeprasooli (20 mg) ja atsetüülsalitsüülhappega (81 mg) võrreldes ainult klopidogreeli saava rühmaga, langes klopidogreeli aktiivse metaboliidi plasmakontsentratsioon peaaegu 40%. Siiski, (ADP indutseeritud) trombotsüütide agregatsiooni maksimaalse pärssimise tase oli võrdne klopidogreeli ja klopidogreel+kombinatsiooni (esomeprasool ja atsetüülsalitsüülhape) rühmades.

Nii vaatlus- kui kliinilistest uuringutest on saadud vastuolulisi andmeid esomeprasooli farmakokineetilise/farmakodünaamilise koostoime tähendusest olulisematele südame-veresoonkonna tüsistustele. Ettevaatusabinõuna ei ole samaaegse klopidogreeli kasutamine soovitatav.

Uuritud ravimid, millel puudub kliiniliselt oluline koostoime

Amoksitsilliin ja kinidiin

On näidatud, et esomeprasoolil ei ole kliiniliselt olulist toimet amoksitsilliini või kinidiini farmakokineetikale.

Naprokseen või rofekoksiib

Uuringud esomeprasooli ja naprokseeni või rofekoksiibi koosmanustamisest ei näidanud lühiajalistes uuringutes kliiniliselt olulisi farmakokineetilisi koostoimeid.

Teiste ravimite toime esomeprasooli farmakokineetikale

Ravimid, mis inhibeerivad CYP2C19 ja/või CYP3A4

Esomeprasool metaboliseerub CYP2C19 ja CYP3A4 isoensüümide vahendusel. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) manustamisel esomeprasooli ekspositsioon (AUC) kahekordistub. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP2C19 ning

CYP3A4 kombineeritud inhibiitori manustamisel võib esomeprasooli ekspositsioon (AUC) enam kui kahekordistuda. CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor vorikonasool suurendas esomeprasooli AUC τ -d 280% võrra. Esomeprasooli annuse kohandamine ei ole kummaski olukorras regulaarselt vajalik. Ometi tuleb annuse kohandamist kaalutleda raske maksakahjustusega patsientidel ja kui on näidustatud pikaajaline ravi.

Ravimid, mis indutseerivad CYP2C19 ja/või CYP3A4

CYP2C19 või CYP3A4 ensüümide teadaolevad indutseerijad (nt rifampitsiin ja liht-naistepuna) võivad esomeprasooli metabolismi kiirendades langetada esomeprasooli taset seerumis.

Lapsed

Uuringud koostoimete kindlakstegemiseks on teostatud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kliinilised andmed esomeprasooli kasutamise kohta raseduse ajal on puudulikud. Ratseemilise segu, omeprasooli, korral ei näita andmed paljudest eksponeeritud rasedustest epidemioloogiliste uuringute käigus malformatsioone ega lootetoksilisust. Loomkatsed ei ole näidanud esomeprasooli otsesest ega kaudset embrüonaalset/fetaalset arengut kahjustavat toimet. Ratseemilise seguga tehtud loomkatsed ei näita otsesest või kaudset kahjulikku toimet rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Rasedatele tuleb ravimit määrata ettevaatusega.

Keskmine hulk rasedate kohta saadud andmeid (300...1000 raseda andmed) näitab, et esomeprasool ei põhjusta väärarenguid ega avalda kahjulikku toimet lootele/vastsündinule.

Loomkatsed ei näita otsesest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas esomeprasool eritub inimese rinnapiima. Andmed esomeprasooli toimetest vastsündinule/imikule on puudulikud. Esomeprasooli ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Suukaudselt manustatud omeprasooli ratseemilise seguga tehtud loomkatsed ei näita toimeid fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esomeprasool mõjutab kergelt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. On teatatud järgmistest kõrvaltoimetest, nagu pearinglus (aeg-ajalt) ja ähmane nägemine (harv) (vt lõik 4.8). Kõrvaltoimete ilmnemisel ei tohi patsient juhtida autot ega kasutada masinaid.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kliinilistes uuringutes (ja ka turuletulekujärgselt) kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimeteks on peavalu, kõhuvalu, kõhulahtisus ja iiveldus. Lisaks on ohutusprofiil sarnane erinevate ravimvormide, näidustuste, vanusegruppide ja patsientide populatsioonide korral. Annusest sõltuvaid kõrvaltoimeid ei ole tuvastatud.

Kõrvaltoimete tabelkokkuvõte

Kliiniliste uuringute programmis esomeprasooliga ning ravimi turuletulekujärgselt on täheldatud või kahtlustatud järgmisi kõrvaltoimeid. Ükski kõrvaltoimetest ei ole teadaolevalt annusest sõltuv. Reaktsioonid on klassifitseeritud vastavalt esinemissagedustele (väga sage $\geq 1/10$; sage $\geq 1/100$ kuni $< 1/10$; aeg-ajalt $\geq 1/1000$ kuni $1/100$; harv $\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$; väga harv $< 1/10000$; teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia
	Väga harv	Agranulotsütoos, pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid, nt palavik, angioödeem, anafülaktiline reaktsioon/šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Perifeerne turse
	Harv	Hüponatraemia
	Teadmata	Hüpomagneseemia (vt lõik 4.4); raske hüpomagneseemia võib tekkida seoses hüpokaltseemiaga. Hüpomagneseemia võib tekkida ka koos hüpokaleemiaga
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
	Harv	Agiteeritus, segasus, depressioon
	Väga harv	Agressiivsus, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus, paresteesia, unisus
	Harv	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	Harv	Ähmane nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Bronhospasm
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, puhitus, iiveldus/oksendamine, maopõhja näärmete polüübid (healoomulised)
	Aeg-ajalt	Suukuivus
	Harv	Stomatiit, gastrointestinaalne kandidiaas
	Teadmata	Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
	Harv	Hepatiit koos kollatõvega või ilma
	Väga harv	Maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksakahjustusega patsientidel
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Dermatiit, pruuritus, lööve, urtikaaria
	Harv	Alopeetsia, valgustundlikkus
	Väga harv	<i>Erythema multiforme</i> , Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermise nekrolüüs (TEN)
	Teadmata	Naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Puusa-, randme- või lülisambamurd (vt lõik 4.4)
	Harv	Artralgia, müalgia
	Väga harv	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Interstitsiaalne nefriit, mõnedel patsientidel on kaasvalt teatatud neerupuudulikkusest
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga harv	Günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Harv	Halb enesetunne, suurenenud higistamine

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

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

4.9 Üleannustamine

Tahtliku üleannustamise kohta on kogemused siiani väga piiratud. 280 mg annuse suukaudse manustamise järgselt ilmnesid seedetrakti sümptomid ja nõrkus. Ühekordsel 80 mg esomeprasooli suukaudsel kasutamisel tagajärgi ei ilmnenud. Spetsiifilist antidooti ravimile ei ole teada. Esomeprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole seetõttu dialüüsitav. Nii nagu igal üleannustamise juhtumil, peab ravi olema sümptomaatiline ning tuleb rakendada üldisi toetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid, ATC-kood: A02BC05

Esomeprasool on omeprasooli S-isomeer, mis vähendab maohappe sekretsiooni spetsiifilise toimemehhanismiga: parietaalrakkude prootonpumba inhibeerimisega. Nii omeprasooli R- kui S-isomeeril on sarnane farmakodünaamiline aktiivsus.

Toimemehhanism

Esomeprasool on nõrk alus, mis kontsentreerub ning muutub aktiivvormiks parietaalrakkude sekretoorsete kanalikeste tugevalt happelises keskkonnas, kus ta inhibeerib ensüüm H⁺K⁺-ATP-aasi – prootonpumpa ja inhibeerib sellega nii basaalselt kui ka stimuleeritud happesekretsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast esomeprasooli 20 mg ja 40 mg suukaudse annuse manustamist avaldub toime 1 tunni jooksul. Pärast 20 mg esomeprasooli korduvat kasutamist üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul, vähenes pentagastriini stimuleerimise tagajärjel maksimaalne happesekretsioon 90%, mõõdetuna 6...7 tundi pärast 5. päeval manustatud annust.

Pärast viiepäevast suukaudset esomeprasooli manustamist annustes 20 mg ja 40 mg püsis gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel maosisene pH üle 4 keskmiselt 13 tundi ja 17 tundi ööpäevas. Patsientide osakaal, kellel 20 mg esomeprasooli manustamisel püsis maosisene pH üle 4 vähemalt 8 tundi, oli 76%, 12 tundi – 54% ja 16 tundi - 24%. Vastavad parameetrid 40 mg esomeprasooli manustamisel olid 97%, 92% ja 56%.

Kasutades plasmakontsentratsiooni asendusparameetrina AUC-d, on võimalik näidata, et happesekretsiooni pärssiva toime tugevnemine on seotud AUC suurenemisega.

Ligikaudu 78% reflüksösofagiidiga patsientidest paraneb 40 mg esomeprasooli 4-nädalase, 93% patsientidest 8-nädalase kasutamise järel.

Ühenädalane ravi 20 mg esomeprasooliga 2 korda ööpäevas koos sobivate antibiootikumidega tagab *H. pylori* eradikatsiooni ligikaudu 90% patsientidest.

Pärast 1-nädalast eradikatsioonravi tüsistumata duodenaalhaavandi puhul ei ole monoterapia antisekretoorse preparaadiga enam vajalik.

Randomiseeritud topeltblindas kontrollitud kliinilises uuringus osalenud endoskoopiliselt tõestatud peptilise haavandi verejooksuga, kirjeldatud kui Forrest Ia, Ib, Iia või Iib (vastavalt 9%, 43%, 38% ja 10%) rühma patsiendid randomiseeriti esomeprasooli infusioonilahuse rühma (n=375) või platseeborühma (n=389). Endoskoopilise ravi järgselt manustati patsientidele 30-minutilise veenisese infusioonina kas 80 mg esomeprasooli, millele järgnes püsiinfusioon 8 mg/h või platseebot 72 tunni jooksul. Pärast esmast 72-tunnist perioodi said kõik patsiendid 40 mg suukaudset esomeprasooli 27 päeva jooksul maohappesuse langetamiseks. Verejooks retsidiiveerus 3 päeva

jooksul 5,9%-l esomeprasooli rühma patsientidest ning 10,3%-l platseeborühma patsientidest. 30. ravijärgsel päeval tekkis verejooksu retsiidiiv vastavalt 7,7%-l ja 13,6%-l patsientidest.

Ravi ajal antisekretoorsete ravimitega suureneb seerumi gastriini sisaldus, happesekretsiooni languse mõjul. Samal põhjusel suureneb ka CgA tase seerumis. Suurenenud CgA tase võib häirida neuroendokriinsete kasvujate uuringuid.

Olemasolevad avaldatud tõendid näitavad, et prootonpumba inhibiitorite manustamine tuleb lõpetada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA mõõtmist. See võimaldab PPI-ravi järel suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Mõnedel esomeprasooli pikaajaliselt saavatel lastel ja täiskasvanutel on täheldatud ECL-rakkude arvu suurenemist, mis võib olla seotud gastriini seerumitaseme tõusuga. Nendel leidudel ei ole kliinilist tähtsust.

Antisekretoorsete preparaatide pikaajasel kasutamisel on täheldatud vähest maonäärmete tsüstide esinemissageduse suurenemist. Nimetatud muutus on happesekretsiooni pärssumise füsioloogiline tagajärg ning möödub tavaliselt pärast ravi lõpetamist.

Maohappesuse vähenemisel igasugusel põhjusel, kaasa arvatud prootonpumba inhibiitorite kasutamine, suureneb mao-sooletrakti normaalsesse mikrofloorasse kuuluvate bakterite hulk. Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada mao-seedetrakti infektsioonide, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*, tekkeriski, tõenäoliselt ka *Clostridium difficile* seedetrakti infektsiooni tekkeriski haiglapatsientidel.

Kliiniline efektiivsus

Kahes kliinilises uuringus patsientidel, kes kasutasid MSPVA-sid, sh COX-2 selektiivseid MSPVA-sid, ilmnes esomeprasooli parem maohaavandeid raviv toime kui võrdlusravimil ranitidiinil.

Kahes kliinilises uuringus, kus võrdlusravimina kasutati platseebot, ilmnes esomeprasooli parem toime mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite tekke ärahoidmisel patsientidel (patsientide vanus >60 aastat ja/või eelnenud haavandi olemasolu), kes kasutasid MSPVA-sid, sh COX-2 selektiivseid MSPVA-sid.

Lapsed

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

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Esomeprasool on happetundlik ja seda manustatakse suukaudselt enterokattega graanulitena. *In vivo* muundumine R-isomeeriks on ebaoluline. Esomeprasooli imendumine seedetraktist on kiire, maksimaalne plasmakontsentratsioon tekib ligikaudu 1...2 tunni möödudes pärast ravimi manustamist. Absoluutne biosaadavus pärast ühekordset 40 mg annust on 64%, mis suureneb korduval üks kord ööpäevas manustamisel 89%-ni. 20 mg esomeprasooli annuse korral on nimetatud väärtused vastavalt 50% ja 68%. Toit vähendab esomeprasooli imendumise määra ja kiirust, kuigi sellel pole olulist mõju esomeprasooli toimele mao happesusele.

Jaotumine

Jaotusruumala oli tervetel vabatahtlikel puhkeolekus ligikaudu 0,22 l/kg. 97% esomeprasoolist seondub vereplasma valkudega.

Biotransformatsioon

Esomeprasool metaboliseerub täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) vahendusel. Põhiosa esomeprasooli metabolismist sõltub polümorfsest CYP2C19-st, mis vastutab esomeprasooli hüdroksü-

ja desmetüülmetaboliitide tekke eest. Ülejäänud sõltub teisest spetsiifilisest isoenüümist, CYP3A4-st, mis on vastutav esomeprasoolisulfooni, peamise metaboliidi tekke eest.

Eritumine

Allpool toodud parameetrid peegeldavad peamiselt funktsioneeriva CYP2C19 isoenüümiga isikute farmakokineetikat, nn kiireid metaboliseerijaid.

Plasma kogukliirens on ligikaudu 17 l/t pärast ühekordse annuse ja ligikaudu 9 l/t pärast korduvat manustamist. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast ravimi korduvat üks kord ööpäevas manustamist on ligikaudu 1,3 tundi. Esomeprasool elimineerub plasmast annuste vahel täielikult ega kumuleeru manustamisel üks kord ööpäevas.

Esomeprasooli põhimetaboliidid ei oma toimet maohappe sekretsioonile. Ligikaudu 80% suukaudu manustatud annusest eritub uriini kaudu metaboliitidena, ülejäänud roojaga. Toimeainet muutumatu kujul on uriinist leitud alla 1%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Esomeprasooli farmakokineetikat on uuritud annuste juures kuni 40 mg kaks korda ööpäevas. Plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) suureneb esomeprasooli korduval manustamisel ning annab tulemuseks suurema kui annusega proportsionaalse AUC tõusu. Selline aja- ja annusesõltuvus on seotud esmase maksapassaaži käigus toimuva metabolismi aeglustumise ja seega süsteemse kliirensi vähenemisega, mille põhjuseks on ilmselt enüüm CYP2C19 aktiivsuse pärssimine esomeprasooli ja/või tema sulfoonmetaboliidi poolt.

Patsientide eripopulatsioonid

Aeglaste metaboliseerijad

Ligikaudu 2,9±1,5 % populatsioonist puudub funktsioneeriv enüüm CYP2C19, neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Sellistel inimestel metaboliseerub esomeprasool tõenäoliselt CYP3A4 vahendusel. Pärast korduvat 40 mg esomeprasooli manustamist üks kord ööpäevas oli aeglastel metaboliseerijatel ravimi keskmine plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ligikaudu 100% kõrgem kui funktsioneeriva CYP2C19 enüümiga isikutel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmine plasmakontsentratsioon suurenes ligikaudu 60%. Need leiud ei mõjuta siiski esomeprasooli annustamisskeemi.

Sugu

Pärast ühekordset 40 mg esomeprasooli annust on naistel keskmine plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala ligikaudu 30% suurem kui meestel. Korduvmanustamisel üks kord ööpäevas soolisi erinevusi ei ole täheldatud. Need leiud ei mõjuta esomeprasooli annustamisskeemi.

Maksakahjustus

Kerge kuni mõõduka raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel võib esomeprasooli metabolism olla aeglustunud. Raskekujulise maksafunktsiooni häirega patsientidel on esomeprasooli AUC kahekordistunud. Seetõttu ei tohi esomeprasooli ööpäevast annust 20 mg raske funktsioonihäire korral ületada. Manustamisel annuses üks kord ööpäevas ei kuhju esomeprasool ega tema peamised metaboliidid plasmas.

Neerukahjustus

Kahjustunud neerufunktsiooniga patsientidel ei ole kliinilisi uuringuid läbi viidud. Kuna neerude kaudu erituvad peamiselt esomeprasooli inaktiivsed metaboliidid, siis neerufunktsiooni häirega patsientidel esomeprasooli metabolism arvatavasti ei muutu.

Eakad

Esomeprasooli metabolism eakatel (71...80-aastased) ei erine märkimisväärselt noorematest täiskasvanutest.

Lapsed

12...18-aastased noorukid

20 mg ja 40 mg esomeprasooli korduvannustamisel on mõlema annuse puhul plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (AUC) ja aeg, mis kulub ravimi maksimaalse plasma kontsentratsiooni saavutamiseks (t_{max}) 12...18 aastastel sarnane täiskasvanutega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Järgnevalt toodud kõrvaltoimed ei ilmnenud kliinilistes uuringutes, kuid täheldati loomadel ekspositsiooni puhul, mis olid sarnased kliinilise ekspositsiooniga ning võivad olla seotud kliinilise kasutamisega, olid järgmised:

Rottidel ratseemilise seguga teostatud kartsinogeensuse uuringud näitasid ECL-rakkude hüperplaasiat ja kartsinoidide teket maos. Sellised toimed rottidel olid ilmselt seotud maohappe produktsiooni vähenemise tõttu tekkinud väljendunud sekundaarse hüpergastrineemiaga ja neid täheldati rottidel pärast pikaajalist ravi maohappe sekretsiooni inhibiitoritega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Pelletid:

Metakrüülhappe etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)

Talk

Trietüültsitraat

Hüpromelloos 3cPs

Suhkruterad

Magneesiumstearaat

Hüdrosüpropüültselluloos

Glütseroolmonostearaat 40-55

Polüsorbaat 80

Tableti sisu:

Mikrokristalliline tselluloos

Povidoon K29/32

Makrogool 6000

Krospovidoon Tüüp A

Naatriumstearüülfumaraat

Tableti kate:

Hüpromelloos

Titaandioksiid (E 171)

Makrogool/PEG 400

Punane raudoksiid (E 172)

Kollane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

2 aastat.

Ainult ravimipudelid: pärast pudeli esmast avamist: 6 kuud.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30°C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

HDPE pudelid, mis sisaldavad niiskust imava aine pakikest ja on suletud PP korgiga (keeratav kork). Pakendi suurused: 30, 100, 250 või 500 tabletti.

Alumiinium-PVC/PVDC või OPA/Alumiinium/PVC-Alumiinium blistrid.

Pakendi suurused: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 või 140 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamine gastraalsondi kaudu

1. Panna tablett sobivasse süstlasse ja täita süstal ligikaudu 25 ml vee ja ligikaudu 5 ml õhuga. Mõnede sondide puhul on lahustamiseks vajalik 50 ml vett, vältimaks graanulite kähmumist sondis.
2. Loksutada süstalt koheselt kuni tablett on lahustunud.
3. Hoida süstalt püstises asendis ots ülalpool ja kontrollida, et ots ei oleks ummistunud.
4. Ühendada süstal sondiga, säilitades süstla püstist asendit.
5. Loksutada süstalt ja keerata süstla ots allapoole. Koheselt süstida 5...10 ml vedelikku sondi. Seejärel pöörata süstal ümber ja loksutada (hoida süstla ots üleval, vältimaks otsa ummistumist).
6. Keerata süstla ots allapoole ja koheselt süstida teine 5...10 ml sondi. Korrata protseduuri, kuni süstal on tühi.
7. Täita süstal 25 ml vee ja 5 ml õhuga ja vajadusel korrata punktis 5 kirjeldatud, et pesta ära kõik jäägid, mis on süstlasse jäänud. Mõnede sondide jaoks on vajalik 50 ml vett.

Erihoiatused hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Group PTC ehf.,
Reykjavíkurvegi 76-78,
220 Hafnarfjörður,
Island

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg: 805413

40 mg: 805313

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 05.02.2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 04.06.2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

november 2020