

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Escadra, 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid
Escadra, 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Escadra 20 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 20 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina)

Escadra 40 mg gastroresistentsed kõvakapslid

Üks gastroresistentne kõvakapsel sisaldab 40 mg esomeprasooli (magneesiumdihüdraadina)

INN: *Esomeprazolium*

Teadaolevat toimet omav abiaine:

	20 mg	40 mg
sahharoos	28,464...32,556 mg	56,928...65,111 mg

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Gastroresistentne kõvakapsel

20 mg:

Kapsli keha ja kaas on õrnroosad. Kapsli sisus on valged kuni peaaegu valged pelletid.

40 mg:

Kapsli keha ja kaas on roosakad. Kapsli sisus on valged kuni peaaegu valged pelletid.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Escadra kapslid on täiskasvanutel näidustatud:

Gastroösofagealse reflukshaiguse korral:

- erosiivse reflüksösofagiidi ravi;
- paranenud reflüksösofagiidi säilitusravi retsidiivide vältimiseks;
- gastroösofagealse 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.

Escadra kapslid on noorukitel näidustatud alates 12-st eluaastast

Gastroösofageaalse reflukshaiguse korral:

- 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 nädala jooksul.
Patsientidel, kellel ösofagiit ei ole paranenud või kellel sümptomid püsivad, soovitatakse täiendavat 4-nädalast ravi.
- *Säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga patsientidel*
20 mg üks kord ööpäevas.
- *Gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi*
Ilma ösofagiidita patsientidel 20 mg üks kord ööpäevas. Kui sümptomeid ei ole 4 nädalaga õnnestunud kontrollida, tuleb patsienti täiendavalt uurida. Pärast haigussümptomite kadumist on järgnev sümptomite kontroll vajadusel saavutatav annusega 20 mg üks kord ööpäevas. MSPVA-ravil patsientidel, kellel on mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi tekkimise risk, ei ole ravile järgnev sümptomite kontrollimine vajadusest lähtuva režiimiga soovitatav.

***Helicobacter pylori* eradikatsioon kombinatsioonis sobivate antibiootikumidega**

- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud kaksteistsõrmikuhaavandi ravi
- *Helicobacter pylori* infektsiooniga seotud peptilise haavandi retsidiivi profülaktika
20 mg Escadra't koos 1 g amoksitsilliini ja 500 mg klaritromütsiiniga kaks korda ööpäevas 7 päeva jooksul.

Pidevat MSPVA-ravi 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 veenisest ravi

40 mg üks kord ööpäevas 4 nädala jooksul pärast peptilise haavandi verejooksu veenisest ravi.

Zollinger-Ellisoni sündroomi ravi

Soovituslik algannus on 40 mg Escadra't kaks korda ööpäevas. Annust tuleb seejärel individuaalselt kohandada ja ravi jätkata seni, kuni see on kliiniliselt näidustatud. Olemasolevate kliiniliste andmete alusel saavutatakse enamikul patsientidest kontroll annustega vahemikus 80 kuni 160 mg esomeprasooli ööpäevas. Kui annus ületab 80 mg ööpäevas, tuleb annus jagada osadeks ning manustada kaks korda ööpäevas.

Patsientide erirühmad

Neerufunktsioonihäirega patsiendid

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).

Maksafunktsioonihäirega patsiendid

Annuse kohandamine kerge kuni mõõduka raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientide ravis ei tohi ületada maksimaalset Escadra 20 mg annust 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 üks kord ööpäevas, 4 nädala vältel.
Ravile halvasti alluva ösofagiidi korral või sümptomite püsimisel on soovitatav ravi jätkata veel 4 nädala vältel.
- säilitusravi retsidiivide vältimiseks paranenud ösofagiidiga haigetel:
20 mg üks kord ööpäevas.
- gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi:
Ilma ösofagiidita patsientidele 20 mg üks kord ööpäevas. Juhul, kui sümptomid püsivad veel üle 4 nädala, tuleb võimalikku põhjust korduvalt uurida. Pärast haigussümptomite kadumist võib retsidiivi vältimiseks jätkata ravimi kasutamist 20 mg 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: Escadra 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: Escadra 20 mg, amoksitsilliin 1 g ja klaritromütsiin 500 mg koos manustatuna kaks korda ööpäevas ühe nädala jooksul.

Alla 12 aasta vanused lapsed

Escadra't ei tohi kasutada lastel vanuses alla 12 aasta andmete puudumise tõttu.

Manustamisviis

Kapslid tuleb alla neelata tervelt, koos vähese veega. Kapsleid ei tohi närida ega purustada.

Neelamisraskustega patsientidele võib kapslid avada ja pelletid poolles klaasis karboniseerimata vees segada. Teisi vedelikke kasutada ei tohi, kuna maohappekindel kate võib lahustuda. Jooge pelletitega vesi kohe või 30 minuti jooksul. Loputage klaas poole klaasi veega ja jooge ära. Pelleteid ei tohi

närvida ega purustada.

Kui patsient ei ole võimeline neelama, võib kapslid avada, pelletid karboniseerimata vees segada ning maosondi kaudu manustada (suurus >16 Fr) (vt lõik 6.6).

Pakendis olevat kuivatusaine kapslit ei tohi süüa.

4.3 Vastunäidustused

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

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

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Mis tahes hoiatussümptomite esinemisel (nt oluline mittetahtlik kehakaalu kaotus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse või veriroe) ja kui kahtlustatakse maohaavandit või selle esinemisel tuleb välistada pahaloomuline kasvaja, kuna ravi Escadra´ga võib leevendada sümptomeid ja põhjustada diagnoosimise viibimist.

Pikaajaline kasutamine

Pikaajalisel ravil patsiente (iseäranis neid, kelle ravi kestab kauem kui üks aasta) tuleb regulaarselt jälgida.

Vajadusel kasutamine

Patsiendid, kes tarvitavad ravimit vastavalt vajadusele, peavad võtma ühendust oma raviarstiga, kui nende sümptomite iseloom muutub.

Helicobacter pylori eradikatsioon

Esomeprasooli määramisel *Helicobacter pylori* eradikatsiooniks tuleb kaaluda võimalikke toimeaine koostoimeid kõigi kolmikravi komponentide osas. Klaritromütsiin on potentne CYP3A4 inhibiitor, mistõttu tuleb arvestada klaritromütsiini vastunäidustusi ja koostoimeid, kui kolmikravi kasutatakse patsientidel, kes antud hetkel võtavad teisi CYP3A4 kaudu metaboliseeritavaid ravimeid, näiteks tsisapriidi.

Gastrointestinaalsed 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 vähendada B12-vitamiini (tsüanokobalamiin) imendumist hüpo- või aklorhüüdria tõttu. Seda tuleb arvestada pikaajalisel ravil olevate patsientide puhul, kellel on vähenenud B12-vitamiini keharuud või riskifaktorid imendumise vähenemiseks.

Hüpomagneseemia

Patsientidel, keda ravitakse prootonpumba inhibiitoritega (PPI), nagu esomeprasool, vähemalt kolme kuu ja enamikul juhtudel aasta jooksul, on täheldatud rasket hüpomagneseemiat. Võivad esineda tõsised hüpomagneseemia ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krampid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, mis võivad alata hiilivalt ja tähelepanuta jääda. Kõige raskemate nähtudega patsientidel paranes hüpomagneseemia pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-ravi lõpetamist. Patsientidel, kellel on eeldatavasti pikaajaline ravi või kes võtavad PPI-sid koos digoksiiniga või ravimitega, mis võivad põhjustada hüpomagneseemiat (nagu diureetikumid), peaksid tervishoiutöötajad kaaluma magneesiumitaseme mõõtmist enne PPI-ravi alustamist ja perioodiliselt ravi ajal.

Luumurdude risk

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutatakse suurtes annustes ja pikema perioodi jooksul (>1 aasta) võivad kergelt tõsta riski puusa, randme ja selgroo luumurdude tekkeks, valdavalt kui neid kasutatakse eakatel või teiste kaasuvate riskifaktorite olemasolul. Vaatlusuringud näitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada üldist riski luumurdude tekkeks 10...40%. Osa sellest riski kasvust võib olla tingitud teistest riskifaktoritest. Patsiendid, kellel on risk osteoporoosi tekkeks, peaksid saama ravi vastavalt kehtivatele kliinilistele ravijuhistele ja nad peaksid tarvitama piisaval hulgal 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 Escadra kasutamise katkestamist. Naha subakuutse erütematoosse luupuse teke pärast varasemat ravi prootonpumba inhibiitoriga võib suurendada naha erütematoosse luupuse tekke riski teiste prootonpumba inhibiitorite kasutamisel.

Kombinatsioon teiste ravimitega

Esomeprasooli koosmanustamine atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri ja prootonpumba inhibiitori kombinatsiooni kasutamine on vältimatu, on pidev kliiniline järelevalve soovitatav koos 100 mg ritonaviiriga manustatava atasanaviiri annuse suurendamisel 400 mg-ni; esomeprasooli annus ei tohi ületada 20 mg.

Esomeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Esomeprasooliga ravi alustamisel või lõpetamisel tuleb tähelepanu pöörata võimalikele koostoimetele CYP2C19 vahendusel metaboliseeruvate ravimitega. Klopidoogreeli ja omeprasooli vahel on täheldatud koostoimet (vt lõik 4.5); selle kliiniline tähendus on teadmata. Ennetava abinõuna tuleb esomeprasooli ja klopidoogreeli koosmanustamist vältida.

Vajadusel kasutatava esomeprasooli ravi määramisel tuleb arvestada teiste ravimitega esinevate koostoimete tagajärgedega tingituna esomeprasooli plasmakontsentratsiooni kõikumistest (vt lõik 4.5).

Toime laboratoorsetele analüüsidele

Kromogranin A (CgA) suurenenud sisaldus võib mõjutada neuroendoksiinsete kasvajate uuringuid. Selle häire vältimiseks tuleb ravi Escadra'ga lõpetada vähemalt viis 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 lõpetamist.

Sahharoos

Escadra sisaldab sahharoosi. Harvaesineva päriliku fruktoositalumatuse, glükoos-galaktoosi malabsorptsiooni või sahharoos-isomaltas puudulikkusega patsiendid ei tohi seda ravimit võtta.

Naatrium

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi kapslis, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Esomeprasooli toime teiste ravimite farmakokineetikale

Proteaasi inhibiitorid

On teatatud, et omeprasool omab koostoimet mõningate proteaasi inhibiitoritega. Teatatud koostoimete kliiniline tähtsus ja toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Maohappe tõusnud pH tase ravi ajal omeprasooliga võib muuta proteaasi inhibiitorite imendumist. Teised võimalikud koostoimemehhanismid mõjuvad läbi CYP219 inhibeerimise. Omeprasooliga koosmanustamisel on teatatud atasanaviiri ja nelfinaviiri seerumi taseme vähenemisest, mistõttu koosmanustamine ei ole

soovitav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) koosmanustamine 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiriga põhjustas tervetel vabatahtlikel ekspositsiooni märkimisväärse vähenemise atasanaviirile (ligikaudu 75% AUC, C_{max} ja C_{min} vähenemine). Atasanaviiri annuse suurendamine 400 mg-ni ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Omeprasooli koosmanustamisel tervetele vabatahtlikele (20 mg üks kord ööpäevas) koos atasanaviiriga 400 mg/ritonaviiriga 100 mg, vähenes atasanaviiri ekspositsiooni ligikaudu 30% võrreldes 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiri ühekordse ööpäevase annuse manustamisel ilma 20 mg omeprasooli ööpäevase annuseta. 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 sarnase farmakodünaamilise toime ja 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).

Sakvinaviir (koos ritonaviiriga) koosmanustamisel omeprasooliga (40 mg üks kord ööpäevas) tõstis seerumi taset (80...100%). Omeprasoolil 20 mg ööpäevas, puudus toime darunaviiri (koos ritonaviiriga) ja amprenaviiri (koos ritonaviiriga) ekspositsioonile. Esomeprasooli ravi annuses 20 mg ööpäevas ei omanud mõju amprenaviiri (manustatuna koos ja ilma ritonaviirita) ekspositsioonile. Omeprasoolil 40 mg ööpäevas, puudus toime lopinaviiri (koos ritonaviiriga) ekspositsioonile.

Metotreksaat

Mõnedel patsientidel on teatatud metotreksaadi taseme tõusust, kui metotreksaati on kasutatud samaaegselt prootonpumba inhibiitoritega. Suures annuses metotreksaadi manustamisel võib osutada vajalikuks esomeprasooli ravi ajutine katkestamine.

Takroliimus

On teatatud takroliimuse plasmakontsentratsiooni tõusust esomeprasooli samaaegsel manustamisel. Takroliimuse kontsentratsioonide ja neerufunktsiooni (kreatiniini kliirens) jälgimist tuleb tõhustada ja takroliimuse annust vajadusel muuta.

pH-st 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 ravi ajal väheneda selliste ravimite, nagu ketokonasool, itrakonasool ja erlotiniib imendumine ning suurendada digoksiini imendumine. Samaaegne ravi omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiiniga suurendas tervetel isikutel digoksiini biosaadavust 10% võrra (kuni 30% kahel isikul kümnest). Digoksiini toksilisusest on teatatud harva. Siiski tuleb olla ettevaatlik, kui esomeprasooli manustatakse eakatele patsientidele suurtes annustes. Jälgida tuleb digoksiini terapeutilist taset.

CYP2C19 poolt metaboliseeritavad ravimid

Esomeprasool pärssib peamist esomeprasooli metaboliseerivat ensüümi, CYP2C19. Seega, kui esomeprasooli kombineeritakse toimeainetega, mida metaboliseerib CYP2C19, näiteks diasepaam, tsitalopraam, imipramiin, klomipramiin, fenütoiin jms, võib nende toimeainete plasmakontsentratsioon suurendada, mistõttu võib vajalikuks osutada annuse vähendamise. Seda tuleb kaaluda iseäranis siis, kui esomeprasool määratakse raviks vajadusel.

Diasepaam

Samaaegne 30 mg esomeprasooli manustamine põhjustas CYP2C19 substraadi, diasepaami, kliirensi 45% vähenemise.

Fenütoiin

40 mg esomeprasooli samaaegne manustamine põhjustas epilepsiaga patsientidel fenütoiini miinimumkontsentratsiooni 13% suurenemise. Esomeprasooliga ravi alustamisel või lõpetamisel soovitatakse fenütoiini plasmakontsentratsioonide jälgimist.

Vorikonasool

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

Tervetel vabatahtlikel põhjustas samaaegne 40 mg esomeprasooli manustamine tsisapriidi plasmakontsentratsiooni-aja kõvera aluse pindala (AUC) 32% suurenemise ja eliminatsiooni poolväärtusaja ($t_{1/2}$) 31% pikened, kuid ei tekkinud plasmakontsentratsiooni olulist suurenemist. Ainult tsisapriidi manustamisel täheldati vähesel määral QTc-intervalli pikened, kuid tsisapriidi ja esomeprasooli kombinatsiooni puhul pikened ei täheldatud (vt ka lõik 4.4).

Varfariin

40 mg esomeprasooli samaaegne manustamine varfariini ravil patsientidele näitas kliinilises uuringus, et koagulatsiooniajad jäid aktsepteeritavasse vahemikku. Samas on kaasuva ravi ajal turuletulekujärgselt teatatud mõnest isoleeritud kliiniliselt olulisest INR-i tõusu juhust. Varfariini või teiste kumariini derivaatidega toimuva ravi jooksul soovitatakse jälgimist kaasuva esomeprasooli ravi alustamisel ja lõpetamisel.

Klopidogreel

Tervetel vabatahtlikel tehtud kliiniliste uuringute tulemused näitasid farmakokineetilist (FK)/farmakodünaamilist (FD) koostoimet 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/farmakodünaamiliste koostoimete kliiniliste väljundite kohta seoses suurte kardiovaskulaarsete sündmustega on vaatlusuuringutes ja kliinilistes uuringutes avaldatud vasturääkivaid andmeid. Ettevaatusabinõuna ei ole samaaegne klopidogreeli kasutamine soovitatav.

Uuritid ravimid, millel puudub kliiniliselt oluline koostoime

Amoksitsilliin ja kinidiin

On näidatud, et esomeprasoolil puudub kliiniliselt oluline toime amoksitsilliini, kinidiini farmakokineetikale.

Naprokseen või rofekoksiib

Esomeprasooli samaaegsel manustamisel kas naprokseeni või rofekoksiibiga ei tuvastatud lühiajalistes uuringutes ühtegi kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet.

Teiste ravimite toime esomeprasooli farmakokineetikale

CYP2C19 ja/või CYP3A4 pärssivad ravimid

Esomeprasooli metaboliseeritakse CYP2C19 ja CYP3A4 poolt. Esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori, klaritromütsiini (500 mg kaks korda ööpäevas) samaaegne manustamine kahekordistas ekspositsiooni (AUC) esomeprasoolile. Samaaegne esomeprasooli ning CYP2C19 ja CYP3A4 kombineeritud

inhibiitori manustamine võib põhjustada rohkem kui kahekordset ekspositsiooni esomeprasoolile. CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor vorikonasool suurendas esomeprasooli AUC_{τ} 280% võrra. Reeglina ei ole kummalgi juhul esomeprasooli annuse kohandamine vajalik. Samas tuleb kaaluda annuse kohandamist patsientidel, kellel on raske maksakahjustus ja kui on näidustatud pikaajaline ravi.

CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerivad ravimid

CYP2C19 või CYP3A4 või mõlemate ensüümide teadaolevad indutseerijad (nt rifampitsiin ja lihtnaistepuna) võivad esomeprasooli ainevahetust kiirendades langetada esomeprasooli taset seerumis.

Lapsed

Koostoimete uuringud on teostatud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Escadra kasutamise kohta rasedatel ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Ratseemilise segu, esomeprasooli, korral ei näita andmed paljudest eksponeeritud rasedustest epidemioloogiliste uuringute käigus lootele väärarendeid tekitavaid või toksilisi toimeid. Esomeprasooli loomkatsetes ei ole tuvastatud otsest või kaudset kahjulikku toimet embrüonaalsele/loote arengule. Ratseemilise seguga teostatud loomkatsed ei viita otsestele ega kaudsetele rasedusele, sünnitusele või sünnijärgsele arengule avaldatavatele kahjulikele toimetele. Ravimi määramisel rasedatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

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 otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Imetamine

Ei ole teada, kas esomeprasool eritub inimese rinnapiima. Andmed esomeprasooli toimest vastsündinutele/imikutele on puudulikud. Esomeprasooli ei tohi kasutada rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Loomkatsetes suukaudse ratseemilise seguga (omeprasool) ei ilmne fertiilsust puudutavaid toimeid.

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

Esomeprasooli kliiniliste uuringute programmis ja turuletulekujärgselt on tuvastatud või kahtlustatud järgnevaid ravimi kõrvaltoimeid. Neist ükski ei leitud olevat annusest sõltuv.

Reaktsioonid on jaotatud vastavalt esinemissagedusele:

- 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 ja anafülaktiline reaktsioon/šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Perifeersed tursed
	Harv	Hüponatreemia
	Teadmata	Hüpomagneseemia (vt lõik 4.4); raske hüpomagneseemia võib korreleeruda hüpokaltseemiaga. Hüpomagneseemia võib tekkida ka seoses hüpokaleemiaga
Psühhiaatrilised häired	Aeg-ajalt	Unetus
	Harv	Agiteeritus, segasusseisund, depressioon
	Väga harv	Agressiivsus, hallutsinatsioonid
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu
	Aeg-ajalt	Pearinglus, paresteesiad, somnolentsus
	Harv	Maitsetundlikkuse häired
Silma kahjustused	Harv	Nägemise hägustumine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Vertiigo
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	Harv	Bronhospasm
Seedetrakti häired	Sage	Kõhuvalu, kõhukinnisus, kõhulahtisus, kõhupuhitus, 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 ikterusega või ilma
	Väga harv	Maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksahaigusega patsientidel
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Aeg-ajalt	Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria
	Harv	Alopeetsia, fotosensitiivsus
	Väga harv	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs (TEN)
	Teadmata	Naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Puusa, randme ja selgroo luumurrud (vt lõik 4.4)
	Harv	Artralgia, müalgia
	Väga harv	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Interstitsiaalne nefriit; mõnel patsiendil on

		teatatud kaasuvast 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

Præguseni on tahtliku üleannustamise kohta kogemusi väga vähe. 280 mg annusega seotult on kirjeldatud seedetrakti nähte ja nõrkust. Ühekordseid 80 mg esomeprasooli annuseid on talutud sümptomiteta.

Spetsiifilist antidooti ei teata. Esomeprasool seostub ulatuslikult plasmavalkudega ning ei ole seetõttu dialüüsitav. Nagu kõikide üleannustamiste korral peab ravi olema sümptomaatiline ning tuleb kasutada üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: maomahla happesusega seotud häirete raviks kasutatavad ained, protonpumba inhibiitorid, ATC kood: A02BC05.

Esomeprasool on omeprasooli S-isomeer, mis spetsiifilise suunatud toime mehhanismiga vähendab maohappe sekretsiooni. Ta on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor. Omeprasooli R- ja S-isomeeri farmakodünaamiline aktiivsus on sarnane.

Toimemehhanism

Esomeprasool on nõrk alus, mis kontsentreerub ja muundub aktiivsesse vormi parietaalrakkude sekretoorsete kanalikeste tugevalt happelises keskkonnas, kus ta pärssib ensüümi H⁺K⁺-ATPaas ehk happepumpa, pärssides seega nii basaalselt kui stimuleeritud happesekretsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast 20 ja 40 mg esomeprasooli suukaudset annustamist algab toime ühe tunni jooksul. 20 mg esomeprasooli korduval manustamisel üks kord ööpäevas viie päeva jooksul väheneb happetootmise maksimumi keskmine pärast stimulatsiooni pentagastriniga 90% võrra, mõõdetuna viiendal päeval 6...7 tundi pärast annustamist.

Pärast viiepäevast suukaudset annustamist 20 mg ja 40 mg esomeprasooliga püsis maosisene pH üle 4 keskmiselt 13 ja 17 tundi, vastavalt üle 24 tunni sümptomaatilistel gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel. Osakaal patsientidest, kellel maosisene pH püsis üle 4 vähemalt 8, 12 või 16 tundi, oli 20 mg esomeprasooliga vastavalt 76%, 54% ja 24%. Vastavad osakaalud olid 40 mg esomeprasooliga 97%, 92% ja 56%.

Kasutades AUC-d plasmakontsentratsiooni surrogaatparameetrina, on näidatud seost happesekretsiooni pärssimise ja ekspositsiooni vahel.

Refluksösofagiidi paranemine toimub 40 mg esomeprasooliga ligikaudu 78%-l patsientidest nelja nädala ja 93%-l kaheksa nädala järel.

Ühenädalane ravi esomeprasooliga 20 mg kaks korda ööpäevas ja sobivate antibiootikumidega annab *H. pylori* eradikatsiooni ligikaudu 90%-l patsientidest.

Pärast ühenädalast eradikatsioonravi ei ole vaja jätkata monoterapiat antisekretoorsete toimeainetega, et haavandi tervenemine oleks tõhus ning leevendamaks tüsistumata kaksteistsõrmiksoole haavandite sümptomeid.

Ühes 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 happesupressiooniks 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 platseebo rühmas. 30-ndaks ravijärgseks päevaks oli verejooksu retsidiivi esinemissagedus esomeprasooliga ravitud rühmas 7,7%, võrreldes 13,6%-ga platseeboga.

Ravi jooksul antisekretoorsete ravimitega suureneb seerumis gastriinisaldus vastusena happesekretsiooni vähenemisele. Ka CgA sisaldus suureneb maohappesuse vähenemise tagajärjel. CgA sisalduse suurenemine võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Olemasolevad avaldatud tõendid näitavad, et ravi prootonpumba inhibiitoritega tuleb lõpetada 5 päeva kuni 2 nädalat enne CgA sisalduse mõõtmist. See võimaldab PPI-ravi järel suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Nii esomeprasooli pikaajaliselt saavatel lastel kui täiskasvanutel on täheldatud ECL-rakkude hulga suurenemist, mis võib olla seotud seerumi gastriinitaseme suurenemisega. Sellel leiul ei ole tõenäoliselt kliinilist tähtsust.

Pikaajalise ravi vältel antisekretoorsete toimeainetega on teatatud maonäärmete tsüstide mõnevõrra suurenenud esinemissagedusest. Need muutused on happesekretsiooni väljendunud inhibitsiooni füsioloogiline tagajärg, on healoomulised ning näivad olevat pöörduvad.

Maohappesuse vähenemine mis tahes põhjusel, sealhulgas prootonpumba inhibiitorite tõttu, suurendab normaalselt soolestikus esinevate bakterite arvukust maos. Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada seedetrakti infektsioonide, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter*, ning haiglapatsientidel tõenäoliselt ka *Clostridium difficile* tekkeriski.

Kliiniline efektiivsus

Kahes uuringus, milles aktiivne võrdlusravim oli ranitidiin, näitas esomeprasool paremat toimet MSPVA-sid, sealhulgas COX-2-selektiivseid MSPVA-sid, kasutanud patsientide maohaavandite paranemisel.

Kahes uuringus, kus võrdluseks kasutati platseebot, näitas esomeprasool paremat toimet mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite ennetamisel MSPVA-sid, sealhulgas COX-2-selektiivseid MSPVA-sid, kasutanud patsientidel (vanuses >60 ja/või eelneva haavandiga).

Lapsed

Uuringus, kus osalesid pikaajalist PPI-ravi saavad gastroösofageaalse reflukshaigusega pediaatrilised patsiendid (<1 kuni 17 aastat vanad), tekkis 61% lastel vähesel määral teadaolevalt kliinilise tähtsusega ECL-rakkude hüperplaasia ilma atroofilise gastriidi või kartsinoidi tekketa.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Esomeprasool on happelabiilne ning seda manustatakse suukaudselt maohappekindla kattega

graanulitena. *In vivo* toimub muundumine R-isomeeriks ebaolulisel määral. Esomeprasooli imendumine on kiire, kusjuures plasma tippase tekib ligikaudu 1...2 tundi pärast annust. 40 mg üksikannuse absoluutne biosaadavus on 64%, suurenedes 89%-ni korduval üks kord ööpäevas manustamisel. 20 mg esomeprasooli korral on vastavad väärtused 50% ja 68%. Toidu tarbimine aeglustab ja vähendab esomeprasooli imendumist, ehkki sellel puudub oluline mõju toimele, mida esomeprasool maosisesele happesusele avaldab.

Jaotumine

Näiv jaotusruumala tasakaaluolekus on tervetel uuritavatel ligikaudu 0,22 l/kg kehakaalu kohta. Esomeprasool seondub 97% ulatuses plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Esomeprasool metaboliseeritakse täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) poolt. Suurem osa esomeprasooli metabolismist sõltub polümorfsest CYP2C19-st, mis vastutab esomeprasooli hüdroksü- ja demetüülmetaboliitide moodustumise eest. Ülejäänud sõltub teisest spetsiifilisest isovormist, CYP3A4-st, mis vastutab esomeprasooli sulfooni, peamise plasmametaboliidi moodustumise eest.

Eritumine

Alltoodud parameetrid peegeldavad peamiselt farmakokineetikat funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga isikutel, nn „ulatuslikel metaboliseerijatel“.

Plasma kogukliirens on ligikaudu 17 l/h pärast ühekordset annust ja ligikaudu 9 l/h pärast korduvat manustamist. Plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg on pärast korduvat üks kord ööpäevas manustamist ligikaudu 1,3 tundi. Üks kord ööpäevas manustamisel eemaldatakse esomeprasool plasmast annuste vahel täielikult ning puudub kalduvus kuhjuda.

Esomeprasooli peamistel metaboliitidel puudub toime maohappe sekretsioonile. Peaaegu 80% esomeprasooli suukaudsest annusest eritatakse metaboliitidena uriiniga, ülejäänud roojaga. Uriinis leidub muutumatul kujul vähem kui 1% lähteravimist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Esomeprasooli farmakokineetikat on uuritud annustes kuni 40 mg kaks korda ööpäevas. Plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala suureneb esomeprasooli korduval manustamisel. See suurenemine on annusest sõltuv ning korduval manustamisel on tulemuseks rohkem kui annusega võrdeline AUC suurenemine. Selline aja- ja annusesõltuvus tuleneb esmase maksapassaaži metabolismi ja süsteemse kliirensi vähenemisest, mis ilmselt on tingitud CYP2C19 ensüümi inhibitsioonist esomeprasooli ja/või tema sulfoonmetaboliidi poolt.

Patsientide erirühmad

Aeglastel metaboliseerijad

Ligikaudu 2,9±1,5%-l populatsioonist puudub funktsionaalne ensüüm CYP2C19, mistõttu neid kutsutakse „aeglasteks metaboliseerijateks“. Nendel isikutel katalüüsib esomeprasooli metabolismi tõenäoliselt peamiselt CYP3A4. Pärast 40 mg esomeprasooli korduvat üks kord ööpäevas manustamist oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala ligikaudu 100% suurem kui funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga isikutel (ulatuslikel metaboliseerijatel). Keskmine plasma tippkontsentratsioon suurenes ligikaudu 60% võrra. Need tulemused ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

Sugu

Pärast 40 mg esomeprasooli ühekordset annust on plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune keskmine pindala naistel ligikaudu 30% suurem kui meestel. Korduva üks kord ööpäevas manustamise järgselt soolisi erinevusi ei täheldata. Nendel tulemustel ei ole esomeprasooli annustamisel tähendust.

Maksakahjustus

Esomeprasooli metabolism võib kerge kuni mõõduka maksafunktsiooni häirega patsientidel olla

kahjustatud. Maksafunktsiooni raske häire korral väheneb metabolismi kiirus, millest tingituna esomeprasooli plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala kahekordistub. Seetõttu ei tohi raske funktsioonihäire korral ületada maksimumi, 20 mg.

Esomeprasool ega tema peamised metaboliidid ei näita üks kord ööpäevas annustamisel kalduvust kuhjuda.

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni vähenemisega patsientidel ei ole uuringuid teostatud. Kuna neerud vastutavad esomeprasooli metaboliitide eritamise, aga mitte lähteaine eliminatsiooni eest, ei eeldata, et neerufunktsiooni häirega patsientidel esomeprasooli metabolism muutuks.

Eakad

Esomeprasooli metabolism ei muutu eakatel (vanuses 71...80 aastat) oluliselt.

Lapsed

12...18-aastased noorukid

20 mg ja 40 mg esomeprasooli korduval annustamisel oli 12...18-aastastel koguekspositsioon (AUC) ja plasmakontsentratsiooni maksimumi saavutamiseks kulunud aeg (t_{max}) mõlema esomeprasooli annuse korral sarnane täiskasvanute omaga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni- ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kliinilistes uuringutes mittetäheldatud kõrvaltoimed, mis ilmnesid loomkatsetes plasmakontsentratsioonide juures, mis olid sarnased kliinilistele plasmakontsentratsioonidele ja mis võivad omada kliinilist tähendust, olid järgmised:

Ratseemilise seguga läbi viidud kartsinogeensuse uuringutes rottidel on näidatud ECL-rakkude hüperplaasiat ja kartsinoidi. Sellised toimed maole on rottidel püsiva väljendunud hüpergastrineemia tagajärg, mis on tekkinud teisesena maohappe tootmise vähenemisele ja mida täheldatakse pärast rottide pikaajalist ravi maohappe sekretsiooni pärssijatega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Kapsli sisu (pelletid)

Sahharoos
Maisitärklis
Povidoon K30
Naatriumlaurüülsulfaat
Polüvinüülalkohol
Titaandioksiid (E171)
Makrogool 3000
Makrogool 6000
Talk
Raske magneesiumkarbonaat
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer (1:1)
Polüsorbaat 80

Kapsli kest

Želatiin
Titaandioksiid (E171)

Punane raudoksiid (E172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

Blisterpakend/HDPE tabletipurk

2 aastat.

HDPE tabletipurk pärast esmast avamist

Ravim tuleb ära kasutada 6 kuu jooksul. Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Blisterpakend koosneb OPA/Al/PE + DES film/Al + PE fooliumist

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Blisterpakend koosneb OPA/Al/PVC/Al fooliumist

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

HDPE tabletipurk

Hoida purk tihedalt suletuna, niiskuse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blisterpakend (OPA/Al/PE + DES film/Al + PE foolium): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 gastroresistentset kõvakapslit karbis.

Blisterpakend (OPA/Al/PVC/Al foolium): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 ja 100 gastroresistentset kõvakapslit karbis.

HDPE purk PP kinnitusega, kuivatusainega: 98 gastroresistentset kõvakapslit ja kuivatusaine kapsel karbis. Pakendis olevat kuivatusaine kapslit ei tohi süüa.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erinõuded hävitamiseks puuduvad.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Manustamine maosondi kaudu (suurus >16 Fr)

1. Avage kapsel, valage pelletid sobivasse süstlasse ning täitke süstal ligikaudu 25 ml vee ja ligikaudu 5 ml õhuga.
Mõne sondi jaoks on vajalik dispersioon 50 ml-s vees, vältimaks sondi ummistumist pelletitega.
2. Loksutage süstalt kohe, et graanulid suspensioonis ühtlaselt jaotada.
3. Hoidke süstalt, ots ülespoole, kontrollimaks, et ots ei ole ummistunud.
4. Kinnitage süstal sondi külge, säilitades ülaltoodud asendi.
5. Loksutage süstalt ja asetage ta kohale, ots suunaga allapoole. Süstige 5...10 ml kohe sondi.
Pöörake süstal pärast süstimist teistpidi ja loksutage (süstalt tuleb hoida, ots suunaga ülespoole, et vältida otsa ummistumist).
6. Pöörake süstla otsa allapoole ja süstige kohe veel 5...10 ml sondi. Korrake protseduuri kuni süstla tühjenemiseni.
7. Täitke süstal 25 ml vee ja 5 ml õhuga ning korrake vajadusel punktis 5 kirjeldatut, et uhta välja

kogu süstlasse jäänud sade. Mõne sondi jaoks on vaja 50 ml vett.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

KRKA, d.d., Novo mesto
Šmarješka cesta 6
8501 Novo mesto
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBRID

20 mg: 676310
40 mg: 676410

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 03.03.2010
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 27.02.2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

juuni 2020