

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Nexium 10 mg enterorakeet oraalisuspensiota varten, annospussi

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi annospussi sisältää esomepratsolimagnesiumtrihydraattia vastaten 10 mg esomepratsolia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi annospussi sisältää 6.8 mg sakkaroosia ja 2.8 g glukoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Enterorakeet oraalisuspensiota varten, annospussi.

Vaaleankeltaisia rakeita, joiden seassa saattaa näkyä ruskehtavia rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nexium oraalisuspension käyttöaihe on ensisijaisesti:

Pediatriset potilaat

1–11-vuotiaat lapset

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- endoskooppisesti todetun eroosiivisen refluksiesofagiitin hoito
- gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito (GERD).

Yli 4-vuotiaat lapset

*Helicobacter pylori*n aiheuttaman pohjukaisuolihaavan hoitoon yhdessä antibioottien kanssa.

Aikuiset ja nuoret 12:sta ikävuodesta lähtien

Käyttöaiheet 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille, ks. Nexium enterotablettien valmisteyhteenveto.

Nexium oraalisuspensiota voidaan käyttää myös potilaille, joilla on vaikeuksia niellä dispersoituja Nexium enterotabletteja.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Pediatriset potilaat

1–11-vuotiaat lapset (paino \geq 10 kg)

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD)

- *Endoskooppisesti todetun erosivisen refluksiesofagiitin hoito*
 - Paino \geq 10 kg - < 20 kg: 10 mg kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan.
 - Paino \geq 20 kg: 10 mg tai 20 mg kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan.
- *Gastroesofageaalisen refluksisairauden oireenmukainen hoito*
10 mg kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan.

Yli 1 mg/kg:n vuorokausiannoksia ei ole tutkittu.

Yli 4 vuotiaat lapset

Helicobacter pylorin aiheuttaman pohjukaisuoilihaavan hoito

Sopivan yhdistelmäterapian valinnassa on otettava huomioon viralliset kansalliset, alueelliset ja paikalliset opastukset bakteeriresistenssin, hoidon keston (useimmiten 7 päivää, mutta joskus jopa 14 päivää) ja mikrobilääkkeiden tarkoituksenmukaisen käytön suhteen.

Hoidon tulee tapahtua erikoislääkärin valvonnassa.

Annostussuositus:

Paino	Annostus
< 30 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Nexiumia 10 mg, amoksisilliiniä 25 mg/kg ja klaritromysiiniä 7,5 mg/kg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.
30–40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Nexiumia 20 mg, amoksisilliiniä 750 mg ja klaritromysiiniä 7,5 mg/kg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.
> 40 kg	Yhdessä kahden antibiootin kanssa: Nexiumia 20 mg, amoksisilliiniä 1 g ja klaritromysiiniä 500 mg, kaikki annetaan yhdessä kahdesti päivässä viikon ajan.

Alle 1-vuotiaat lapset

Nexiumia ei saa antaa alle 1-vuotiaille tai alle 10 kg painaville lapsille, koska valmisteen käytöstä ei tässä potilasryhmässä ole tutkimustietoa käytettävissä.

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat nuoret

Yli 12-vuotiaiden potilaiden annostus, ks. Nexium enterotablettien valmisteyhteenvedo.

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Koska vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidosta on vain vähän kokemusta, heitä hoidettaessa tulee noudattaa varovaisuutta (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta. Yli 12-vuotiailla, vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, 20 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää. 1–11-vuotiailla, vakavaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, 10 mg:n enimmäisannosta ei saa ylittää (ks. kohta 5.2).

Iäkkäät

Annosta ei tarvitse muuttaa iäkkäille henkilöille.

Antotapa

10 mg annoksen valmistamiseksi yhden 10 mg annospussin sisältö tyhjenetään lasiin, jossa on 15 ml hiilihapotonta vettä. 20 mg annoksen valmistamiseksi kahden 10 mg annospussin sisältö tyhjenetään lasiin, jossa on 30 ml hiilihapotonta vettä. Liuosta sekoitetaan, kunnes rakeet ovat liunneet ja liuoksen annetaan sakeentua muutaman minuutin ajan. Sekoitetaan uudelleen ja juodaan 30 minuutin kuluessa. Rakeita ei saa pureskella eikä murskata. Lasi huuhdellaan 15 ml:lla vettä ja huuhteluvesi juodaan.

Jos potilaalla on nenämahaletku, ks. sekoitus- ja anto-ohjeet kohdasta 6.6.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, bentsimidatsolijohdoksille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Esomepratsolia ei tule käyttää samanaikaisesti nelfinaviirin kanssa (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jos potilaalla on hälyttäviä oireita (esim. merkittävää selittämätöntä painon laskua, toistuvaa oksentelua, nielemishäiriöitä, verioksennuksia tai -ulosteita) ja kun epäillään mahahaavaa tai se on todettu, pahanlaatuisen sairauden mahdollisuus on suljettava pois, koska Nexium-hoito voi lievittää oireita ja viivästyttää diagnoosia.

Pitkäaikaishoito

Pitkäaikaishoito saavia potilaita (etenkin niitä, joiden hoito on kestänyt yli vuoden) on seurattava säännöllisesti. Pitkäaikaishoito on indikoitu aikuisille ja 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille (ks. kohta 4.1).

Käyttö tarpeen mukaan

Potilaita, jotka käyttävät Nexiumia tarpeen mukaan, kehoitetaan ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli heidän oireidensa luonne muuttuu. Tarpeen mukaan -hoitoa ei ole tutkittu lapsilla ja siksi sitä ei suositella lapsipotilaille.

Helicobacter pylori häätö

Käytettäessä esomepratsolia *Helicobacter pylori* häätöön, muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vasta-aiheet tulee ottaa huomioon. Klaritromysiini on tehokas CYP3A4:n estäjä ja siten vasta-aiheet ja yhteisvaikutukset klaritromysiinin kanssa tulee huomioida potilailla, jotka samanaikaisesti käyttävät CYP 3A4:n välityksellä metaboloituvia valmisteita (esim. sisapridi).

Maha-suolikanavan tulehdukset

Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan ja kampylobakteerin aiheuttamaan tulehdukseen (ks. kohta 5.1).

B₁₂-vitamiinin imeytyminen

Kuten kaikki haponeritystä salpaavat lääkkeet, esomepratsoli voi aiheuttaa hypo- tai aklorhydrydiaa heikentäen siten B₁₂-vitamiinin (syanokobalamiinin) imeytymistä. Tämä on otettava huomioon pitkäaikaishoitoa saavilla potilailla, joiden B₁₂-vitamiinivarastot ovat pienentyneet tai joilla B₁₂-vitamiinin imeytyminen on vaarassa heikentyä.

Hypomagnesemia

Vakavaa hypomagnesemiaa on raportoitu potilailla, joita on hoidettu protonipumpun estäjillä (PPI), kuten esomepratsolilla, ainakin kolmen kuukauden ajan, useimmissa tapauksissa vuoden ajan. Vakavia

hypomagnesemian oireita, kuten väsymystä, sekavuutta, tetaanisia lihassupistuksia, kouristelua, huimausta ja kammiooperaisia rytmihäiriöitä voi esiintyä, mutta ne saattavat myös alkaa vähitellen ja olla huomaamattomia. Useimmilla potilailla hypomagnesemia korjaantuu magnesiumlisällä ja PPI-lääkityksen lopettamisella. Plasman magnesiumpitoisuuden mittaamista tulisi harkita ennen pitkäkestoisen PPI-lääkityksen aloittamista ja säännöllisin välein sen aikana, tai jos potilas käyttää myös digoksiinia tai muita mahdollisesti hypomagnesemiaa aiheuttavia lääkkeitä (esim. diureetit).

Murtumien riski

Protonipumpun estäjät (PPI), erityisesti suurina annoksina ja pitkäaikaisesti (>1 vuosi) käytettynä, saattavat lievästi suurentaa riskiä saada lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma, pääasiassa iäkkäillä potilailla tai yhdessä muiden tunnettujen riskitekijöiden kanssa. Havainnoivien tutkimusten tulokset viittaavat siihen, että PPI lääkkeiden käyttö voi suurentaa murtumien kokonaisriskiä 10–40 %. Osa suurentuneesta riskistä saattaa johtua muista riskitekijöistä. Osteoporoosille alttiiden potilaiden hoidossa tulee noudattaa hoitosuosituksia ja heidän pitää saada riittävästi D-vitamiinia ja kalsiumia.

Subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (SCLE)

Protonipumpun estäjät laukaisevat hyvin harvoin SCLE:n. Jos leesioita ilmaantuu etenkin auringonvalolle alttiille ihoalueille ja esiintyy myös nivelkipua, potilaan on hakeuduttava nopeasti lääkäriin, ja terveydenhuollon ammattilaisen on harkittava valmisteen Nexium käytön lopettamista. Jos protonipumpun estäjien aiempaan käyttöön on liittynyt SCLE, saattaa tämän haitan ilmaantumisen riski lisääntyä muiden protonipumpun estäjien käytön yhteydessä.

Samanaikainen käyttö muiden lääkevalmisteiden kanssa

Esomepratsolin antoa yhdessä atatsanaviirin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5). Jos atatsanaviiri/protonipumpun estäjä -yhdistelmää pidetään välttämättömänä, suositellaan tarkkaa kliinisen tilan seurantaa ja atatsanaviirin annoksen nostamista 400 mg:aan yhdessä ritonaviiri 100 mg:n kanssa. Esomepratsoli 20 mg -annosta ei saa ylittää.

Esomepratsoli on CYP2C19-estäjä. Aloitettaessa ja lopetettaessa hoitoa esomepratsolilla on otettava huomioon sen mahdolliset yhteisvaikutukset CYP2C19-entsyymin välityksellä metaboloituvien lääkkeiden kanssa. Klopidoogreelin ja esomepratsolin välillä on havaittu yhteisvaikutus (ks. kohta 4.5). Tämän yhteisvaikutuksen kliininen merkitys on epäselvä. Varotoimenpiteenä esomepratsolin ja klopidoogreelin samanaikaista käyttöä ei suositella.

Esomepratsolin pitoisuus plasmassa vaihtelee käytettäessä esomepratsolia hoitona tarpeen mukaan, jolloin muiden samanaikaisesti käytettävien lääkkeiden vasta-aiheet on otettava huomioon (ks. kohta 4.5).

Sisältää sakkaroosia ja glukoosia

Valmiste sisältää sakkaroosia ja glukoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, glukoosi-galaktosii -imeytymishäiriö tai sukraasi-isomaltasii -entsyymien vajaatoiminta, ei tulisi käyttää tätä valmistetta.

Vaikutukset laboratoriotutkimuksiin

Kromograniniini A:n (CgA) tason nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksissa. Tämän häiriön välttämiseksi, esomepratsolihoito on väliaikaisesti lopetettava vähintään viisi päivää ennen CgA-mittausta (ks. kohta 5.1). Jos CgA- ja gastriniinipitoisuudet eivät ole palautuneet viitealueelle alkuperäisen mittauksen jälkeen, mittaukset on toistettava 14 päivää sen jälkeen, kun protonipumpun estäjien käyttö on lopetettu.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Esomepratsolin vaikutukset muiden lääkkeiden farmakokinetiikkaan

Proteasiin estäjät

Omepratsolilla on raportoitu olevan yhteisvaikutuksia eräiden proteasiin estäjien kanssa. Näiden

raportoitujen yhteisvaikutusten kliinistä tärkeyttä ja mekanismeista ei aina ole tiedossa. Mahan happamuuden lisääntyminen omepratsoli-hoidon aikana saattaa muuttaa proteaasin estäjien imeytymistä. Toinen mahdollinen yhteisvaikutusmekanismi on CYP2C19:n estäminen.

Atatsanaviirilla ja nelfinaviirillä on raportoitu vähentyneitä pitoisuuksia plasmassa, kun niitä on annettu samanaikaisesti omepratsolin kanssa ja siksi samanaikaista annostelua ei suositella. Kun omepratsolia (40 mg kerran päivässä) annettiin yhdessä atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni huomattavasti (AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvot pienivät noin 75 %). Atatsanaviiri-annoksen nosto 400 mg:aan ei kompensoinut omepratsolin vaikutusta atatsanaviirin pitoisuuteen. Kun omepratsolia (20 mg päivittäin) annettiin yhdessä atatsanaviiri 400 mg/ritonaviiri 100 mg -yhdistelmän kanssa terveille vapaaehtoisille, atatsanaviirille altistuminen pieneni noin 30 % verrattuna atatsanaviiri 300 mg/ritonaviiri 100 mg kerran päivässä -yhdistelmään ilman omepratsoli 20 mg kerran päivässä annosta. Omepratsolin (40 mg päivittäin) samanaikainen anto pienensi nelfinaviirin keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 36–39 % ja farmakologisesti aktiivisen metaboliitti M8:n keskimääräisiä AUC-, C_{max} - ja C_{min} -arvoja 75–92 %. Omepratsolin ja esomepratsolin samanlaisista farmakodynaamisista vaikutuksista ja farmakokineettisistä ominaisuuksista johtuen esomepratsolin ja atatsanaviirin samanaikaista annostelua ei suositella (ks. kohta 4.4) ja esomepratsolin ja nelfinaviirin samanaikainen annostelu on kontraindisoitu (ks. kohta 4.3).

Kohonneita sakinaviirin (samanaikaisesti ritonaviirin kanssa annettaessa) plasmapitoisuuksia (80–100 %) on raportoitu annettaessa omepratsolia (40 mg päivittäin) samanaikaisesti. Omepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta darunaviiri- (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna) ja amprenaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna). Esomepratsoli 20 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta amprenaviiri-altistukseen (annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa tai ilman ritonaviiriä). Omepratsoli 40 mg päivittäin -hoidolla ei ollut vaikutusta lopinaviiri-altistukseen (yhdessä ritonaviirin kanssa annettuna).

Metotreksaatti

Annaessa yhdessä protonipumpun estäjien kanssa on metotreksaatin pitoisuuden raportoitu suurenevan joillakin potilailla. Annaessa metotreksaattia korkeana annoksena on esomepratsolihoidon keskeyttämistä tarvittaessa harkittava.

Takrolimuusi

On raportoitu, että esomepratsolin ja takrolimuusin samanaikainen käyttö suurentaa takrolimuusin pitoisuutta seerumissa. Takrolimuusin pitoisuutta ja munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa) on seurattava tehostetusti ja takrolimuusin annostusta on muutettava tarvittaessa.

Lääkevalmisteet, joiden imeytyminen on riippuvainen mahan pH:sta

Esomepratsolin ja muiden protonipumpun estäjien käyttö vähentää mahahapon eritystä, mikä saattaa vähentää tai lisätä lääkevalmisteiden imeytymistä, jos niiden imeytyminen riippuu mahanlaukun pH:sta. Kuten muita mahalaukun happamuutta vähentäviä lääkevalmisteita käytettäessä, ketokonatsolin, itrakonatsolin ja erlotinibin imeytyminen voi vähentyä ja digoksiinin imeytyminen voi lisääntyä esomepratsolihoidon aikana. Terveiden koehenkilöiden samanaikainen hoito omepratsolilla (20 mg:aa päivässä) ja digoksiinilla lisäsi digoksiinin biologista hyötyosuutta 10 %:lla (30 %:iin asti kahdella kymmenestä koehenkilöstä). Digoksiinitoksisuus on harvoin raportoitu. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava annettaessa esomepratsolia korkeina annoksina iäkkäille potilaille. Terapeuttista lääkeseurantaa on silloin lisättävä.

CYP2C19:n kautta metaboloituvat lääkevalmisteet

Esomepratsoli estää CYP2C19:ää, joka on tärkein esomepratsolia metaboloiva entsyymi. Näin ollen kun esomepratsolia annetaan samanaikaisesti CYP2C19:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkkeiden, esim. diatsepaamin, sitalopraamin, imipramiinin, klomipramiinin, fenitoinin jne. kanssa, näiden lääkkeiden pitoisuus plasmassa voi suurentua ja annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Erityisesti tämä tulee huomioida käytettäessä esomepratsolia tarpeen mukaan.

Diatsepaami

Kun diatsepaamin kanssa annettiin samanaikaisesti 30 mg esomepratsolia, diatsepaamin CYP2C19-substraatin puhdistuma väheni 45 %.

Fenytoiini

Kun epilepsiapotilaille annettiin samanaikaisesti fenytoiinin kanssa 40 mg esomepratsolia, fenytoiinin minimipitoisuus plasmassa suureni 13 %. Fenytoiinin pitoisuutta plasmassa on syytä seurata esomepratsoli-hoitoa aloitettaessa ja lopetettaessa.

Vorikonatsoli

Omepratsoli (40 mg kerran vuorokaudessa) suurensi vorikonatsolin (CYP2C19-substraatti) C_{max} -arvoa 15 % ja AUC_{τ} -arvoa 41 %.

Silostatsoli

Omepratsoli ja esomepratsoli ovat CYP2C19-entsyymien inhibiittoreita. Vaihtovuoroisessa tutkimuksessa terveille henkilöille annettu 40 mg omepratsoliannos suurensi silostatsolin C_{max} -arvoa 18 % ja AUC -arvoa 26 %. Silostatsolin yhden aktiivisen metaboliitin C_{max} suureni 29 % ja AUC 69 %.

Sisapridi

Kun terveille vapaaehtoisille annettiin samanaikaisesti sisapridin kanssa 40 mg esomepratsolia, plasman lääkeainepitoisuus/aikakäyrän alla oleva pinta-ala (AUC) suureni 32 % ja eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) piteni 31 %, mutta sisapridin huippupitoisuus plasmassa ei suurentunut merkittävästi. Kun sisapridia annettiin monoterapiana, havaittiin lievästi pidentynyt QT-väli. Annettaessa sisapridia samanaikaisesti esomepratsolin kanssa QT-väli ei pidentynyt edellä mainitusta.

Varfariini

Kun kliinisessä tutkimuksessa annettiin 40 mg esomepratsolia varfariini-hoitoa saaville potilaille, pysyivät hyttymisajat sallituissa rajoissa. Markkinoille tulon jälkeen on kuitenkin tällaisen yhdistelmälääkityksen yhteydessä raportoitu joitakin yksittäisiä, kliinisesti merkitseviä INR-arvojen kohoamisia. Veren hyytyvyyden seuranta suositellaan siksi varfariinin tai muiden kumariinijohdosten ja esomepratsolin yhdistelmähoidon aloittamisen ja lopettamisen yhteydessä.

Klopidogreeli

Terveillä vapaaehtoisilla tehtyjen tutkimusten tulokset ovat osoittaneet farmakokineettisiä/farmakodynaamisia yhteisvaikutuksia klopidogreelin (300 mg:n latausannos / 75 mg:n päivittäinen ylläpitoannos) ja esomepratsolin (40 mg/vrk suun kautta) välillä. Ne johtivat klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähenemiseen keskimäärin 40 % ja (ADP:n aiheuttaman) verihituleiden aggregaation maksimaalisen estymisen vähenemiseen keskimäärin 14 %.

Annettaessa klopidogreelia terveille vapaaehtoisille yhdessä esomepratsolin (20 mg) ja asetyyliylisilylihapon (81 mg) yhdistelmävalmisteen kanssa todettiin klopidogreelin aktiivisen metaboliitin altistuksen vähentyvän lähes 40 % verrattuna pelkän klopidogreelin antoon. ADP:n aiheuttaman verihituleiden aggregaation maksimaalinen estyminen oli kuitenkin samansuuruisista molemmista ryhmissä.

Sekä havainnoivista että kliinisistä tutkimuksista on raportoitu ristiriitaisia tietoja esomepratsolin farmakokineettisten/farmakodynaamisten yhteisvaikutusten kliinisestä merkityksestä merkittävien kardiovaskulaaristen tapahtumien suhteen. Varmuuden vuoksi on esomepratsolin ja klopidogreelin samanaikaista käyttöä vältettävä.

Tutkitut lääkevalmisteet, joilla ei ole kliinisesti merkityksellisiä yhteisvaikutuksia

Amoksisilliini ja kinidiini

On osoitettu, ettei esomepratsolilla ole kliinisesti merkittäviä vaikutuksia amoksisilliinin eikä kinidiinin farmakokinetikkaan.

Naprokseeni tai rofekoksibi

Esomepratsolin ja joko naprokseenin tai rofekoksibin samanaikaista käyttöä arvioivissa tutkimuksissa ei ilmennyt kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lyhytaikaisten tutkimusten aikana.

Muiden lääkkeiden vaikutukset esomepratsolin farmakokinetiikkaan

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää estävät lääkevalmisteet

Esomepratsoli metaboloituu CYP2C19:n ja CYP3A4:n avulla. Annettaessa samanaikaisesti esomepratsolia ja CYP3A4:ää estävää klaritromysiiniä (500 mg kahdesti vuorokaudessa) esomepratsolialtistus (AUC) kaksinkertaistui. Esomepratsolin ja CYP2C19- ja CYP3A4-estäjän samanaikainen anto saattaa johtaa yli kaksinkertaiseen esomepratsoli-altistukseen. CYP2C19- ja CYP3A4-estäjä vorikonatsoli suurensi esomepratsolin AUC_τ-arvoa 280 %. Esomepratsoli-annostuksen säätöä ei yleensä tarvita. Esomepratsoli-annoksen säätämistä tulisi kuitenkin harkita potilailla, joilla on vakava maksan vajaatoiminta ja jos kyseessä on pitkäaikainen esomepratsolin ja vorikonatsolin samanaikainen käyttö. Pitkäaikaishoito on indikoitu aikuisille ja 12-vuotiaille ja sitä vanhemmille nuorille (ks. kohta 4.1).

CYP2C19:ää ja/tai CYP3A4:ää indusoivat lääkevalmisteet

Lääkeaineet, joiden tiedetään indusoivan CYP2C19- tai CYP3A4-entsyymiä tai molempia (kuten rifampisiini ja makikuisma), saattavat vähentää esomepratsolin pitoisuutta seerumissa lisäämällä esomepratsolin metabolisoitumista.

Pediatriset potilaat

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisille.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Nexiumin raskaudenaikaisesta käytöstä on vain niukasti kliinistä kokemusta. Eomepratsolin raseemisella seoksella epidemiologisista tutkimuksista saadut tiedot useammasta raskaudenaikaisesta altistumisesta eivät viittaa epämuodostumia aiheuttaviin tai sikiötoksisiin vaikutuksiin.

Eläintutkimuksissa esomepratsolilla ei ole havaittu alkion/sikiön kehitykseen kohdistuvia suoria eikä epäsuoria haitallisia vaikutuksia. Raseemisella seoksella tehdyissä eläintutkimuksissa ei ole viitteitä raskauteen, synnytykseen tai syntymän jälkeiseen kehitykseen kohdistuvista suorista eikä epäsuorista haitallisia vaikutuksia. Varovaisuutta on noudatettava määrättäessä valmistetta raskaana oleville naisille.

Kohtalaisen laajat tiedot (300–1 000 raskaudesta) esomepratsolin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisuuteen liittyviä haitallisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3).

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö esomepratsoli äidinmaitoon ihmisellä. Ei ole riittävästi tietoa esomepratsolin vaikutuksista vastasyntyneisiin/imeväisiin. Esomepratsolia ei saa käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys

Eläintutkimuksissa esomepratsolin raseemisella seoksella suun kautta annettuna ei ole ollut vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Esomepratsolilla on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Haittavaikutuksia, kuten huimausta (melko harvinainen) ja näköhäiriöitä (harvinaisia), on ilmennyt (ks. kohta 4.8). Jos edellä mainittuja oireita ilmenee, potilaiden ei pidä ajaa autolla eikä käyttää tarkkuutta vaativia koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Päänsärky, vatsakipu, ripuli ja pahoinvointi ovat kliinisissä tutkimuksissa (ja myös markkinoille tulon jälkeisessä käytössä) yleisimmin ilmoitettuja haittavaikutuksia. Lisäksi turvallisuusprofiili on samanlainen eri lääkemuodoilla, käyttöaiheilla, ikäryhmillä ja potilasryhmillä. Mitään annoksista riippuvaisia haittavaikutuksia ei ole todettu.

Yhteenveto haittavaikutuksista

Seuraavia haittatapahtumia on todettu tai epäilty esiintyneen esomepratsolilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa sekä sen markkinoille tulon jälkeen. Minkään niistä ei ole havaittu riippuvan annoksesta. Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen $\geq 1/10$; yleinen $\geq 1/100$, $< 1/10$; melko harvinainen $\geq 1/1\,000$, $< 1/100$; harvinainen $\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$; hyvin harvinainen $< 1/10\,000$; tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Elinjärjestelmäluokka	Esiintyvyys	Haittavaikutus
Veri ja imukudos	Harvinainen	leukopenia, trombosytopenia
	Hyvin harvinainen	agranulosytoosi, pansytopenia
Immuunijärjestelmä	Harvinainen	yliherkkyysoireet, esim. kuume, angioedeema ja anafylaktiset reaktiot/sokki
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Melko harvinainen	perifeerinen edeema
	Harvinainen	hyponatremia
	Tuntematon	hypomagnesemia (ks. kohta 4.4); vaikea hypomagnesemia voi korreloitua hypokalsemian kanssa. Hypomagnesemian yhteydessä voi esiintyä myös hypokalemiata.
Psykkiset häiriöt	Melko harvinainen	unettomuus
	Harvinainen	kihtymys, sekavuus, depressio
	Hyvin harvinainen	agressiivisuus, hallusinaatiot
Hermosto	Yleinen	päänsärky
	Melko harvinainen	heitehuimaus, parestesia, uneliaisuus
	Harvinainen	makuhäiriöt
Silmät	Harvinainen	näköhäiriöt
Kuulo ja tasapainoelin	Melko harvinainen	huimaus
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Harvinainen	bronkospasmi
Ruoansulatuselimistö	Yleinen	vatsakipu, ummetus, ripuli, ilmavaivat, pahoinvointi/oksentelu, mahanpohjan rauhasen polyypit (hyvänlaatuiset)
	Melko harvinainen	suun kuivuminen
	Harvinainen	suutulehdus, ruoansulatuskanavan kandidaifektio
	Tuntematon	Mikroskooppinen koliitti
Maksa ja sappi	Melko harvinainen	kohonneet maksa-arvot
	Harvinainen	maksatulehdus, johon saattaa liittyä keltaisuutta
	Hyvin harvinainen	maksan vajaatoiminta, enkefalopatia potilailla, joilla on maksasairaus
Iho ja ihonalainen kudos	Melko harvinainen	dermatiitti, kutina, ihottuma, urtikaria
	Harvinainen	hiustenlähtö, valoherkkyys

	Hyvin harvinainen	erythema multiforme, Stevens-Johnsonin-oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN)
	Tuntematon	subakuutti kutaaninen lupus erythematosus (ks. kohta 4.4).
Luusto, lihakset ja sidekudos	Melko harvinainen	lonkan, ranteen tai selkärangan murtuma (ks. kohta 4.4)
	Harvinainen	nivelsärky, lihassärky
	Hyvin harvinainen	lihasten heikkous
Munuaiset ja virtsatiet	Hyvin harvinainen	interstitiaalinen nefriitti; munuaisten vajaatoimintaa on ilmennyt joissakin potilaissa samanaikaisesti
Sukupuolielimet ja rinnat	Hyvin harvinainen	gynekomastia
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Harvinainen	huonovointisuus, lisääntynyt hikoilu

Epäilyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäilyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäilyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea, Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri, PL 55, 00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Tahallisesta esomepratsolin yliannostuksesta on vain hyvin rajoitetusti tietoa. 280 mg:n annoksen yhteydessä on kuvattu ruoansulatuskanavaan liittyviä oireita sekä heikkoutta. Kerta-annoksina 80 mg esomepratsolia ei ole aiheuttanut haitallisia seuraamuksia. Spesifistä vasta-ainetta ei tunneta. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin suuressa määrin, eikä se näin ollen poistu helposti dialyysissä. Kuten yliannostustapauksissa yleensäkin, hoidon tulee olla oireenmukaista, ja supportiivinen hoito on aiheellista.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Happovaivojen hoitoon tarkoitetut lääkkeet, protonipumpun estäjät, ATC-koodi: A02B C05

Omepratsolin S-isomeeri esomepratsoli vähentää mahahapon eritystä tarkasti kohdistetun vaikutusmekanisminsa avulla. Se on parietaalisolun happopumpun spesifinen estäjä. Omepratsolin R- ja S-isomeereillä on samanlaiset farmakodynaamiset ominaisuudet.

Vaikutusmekanismi

Esomepratsoli on heikko emäs, joka konsentroituu ja muuttuu vaikuttavaan muotoonsa parietaalisolun erityskanavien happamassa ympäristössä, missä se estää H⁺K⁺-ATPaasi -entsyymiä eli happopumppua. Se estää sekä basaalista että stimuloitua haponeritystä.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Kun esomepratsolia annetaan suun kautta 20 mg tai 40 mg, sen vaikutus alkaa tunnin kuluessa. Kun toistuvia 20 mg:n esomepratsoli-annoksia käytetään kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan, pentagastrinilla aiheutettu maksimaalisen haponerityksen keskiarvo pienenee 90 % 6–7 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta viidentenä hoitopäivänä mitattuna.

Kun esomepratsolia annettiin 20 mg tai 40 mg suun kautta viiden päivän ajan potilaille, joilla on oireinen gastroesofageaalinen refluksisairaus, mahan pH-arvo oli 20 mg annoksella yli 4 keskimäärin 13 tuntia vuorokaudesta, ja 40 mg annoksella keskimäärin 17 tuntia vuorokaudesta. Kun potilaille annettiin 20 mg esomepratsolia, mahan pH-arvo oli yli 4 vähintään 8 tunnin ajan 76 %:lla, vähintään 12 tunnin ajan 54 %:lla ja vähintään 16 tunnin ajan 24 %:lla potilaista. Vastaavat luvut 40 mg:n esomepratsoli-annoksen osalta olivat 97 %, 92 % ja 56 %.

Haponerityksen eston ja altistuksen välinen suhde on osoitettu käyttäen AUC:ta plasman pitoisuuden sijaisparametrina.

Käytettäessä 40 mg esomepratsoli-annosta, refluksiesofagiitti paranee noin 78 %:lla potilaista neljässä viikossa ja 93 %:lla kahdeksassa viikossa.

Haponerityksen estäjiä käytettäessä seerumin gastrinipitoisuus suurenee haponerityksen vähenemisen seurauksena. Myös CgA lisääntyy mahalaukun happamuuden vähentymisen seurauksena. CgA-pitoisuuden nousu voi häiritä neuroendokriinisten kasvainten selvitystutkimuksia.

Saatavissa oleva julkaistu näyttö viittaa siihen, että protonipumpun estäjien (PPI) käyttö on lopetettava vähintään viisi päivää ja enintään kaksi viikkoa ennen CgA:n mittauksia. Tällöin CgA-pitoisuus, joka on saattanut harhaanjohtavasti nousta PPI-hoidon jälkeen, ehtii palata viitealueelle.

Pitkäaikaishoito esomepratsolilla on sekä lapsilla että aikuisilla havaittu nostavan ECL-solujen määrää. Muutos johtuu mahdollisesti seerumin suurentuneesta gastrinipitoisuudesta. Näillä löydöksillä ei katsota olevan kliinistä merkitystä.

Kun haponerityksen estäjiä on käytetty pitkäaikaishoitona, mahan rauhaskystojen on ilmoitettu lisääntyvän jossain määrin. Nämä muutokset syntyvät haponerityksen voimakkaan eston fysiologisena seurauksena, ja ne ovat hyvänlaatuisia ja ilmeisesti korjautuvia.

Protonipumpun estäjistä tai muista syistä johtuva mahahapon vähentyminen lisää maha-suolikanavassa normaalisti esiintyvää bakteerimäärää. Protonipumpun estäjien käyttö saattaa jossain määrin lisätä riskiä maha-suolikanavan tulehduksiin, kuten salmonellaan tai kambolybakteerin aiheuttamaan tulehdukseen ja mahdollisesti myös *Clostridium difficile*-tulehdukseen sairaalapotilailla.

Pediatriset potilaat

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD) - 1–11-vuotiaat lapset

Nexiumin turvallisuutta ja siedettävyyttä lapsilla tutkittiin monikeskus-, vertailuryhmätutkimuksessa 109:llä 1–11-vuotiaalla lapsipotilaalla, joilla oli endoskooppisesti todettu GERD ja hoitona Nexium kerran vuorokaudessa 8 viikon ajan. Annostus potilaan painon mukaan oli seuraava:

Paino < 20 kg: esomepratsoli 5 mg tai 10 mg kerran vuorokaudessa

Paino ≥ 20 kg: esomepratsoli 10 mg tai 20 mg kerran vuorokaudessa

Erosiivinen esofagiitti todennettiin endoskooppisesti. Tutkimuksen alussa 53 potilaalla todettiin erosiivinen esofagiitti. Seurantaendoskopiassa 42:lla (93,3 %) potilaalla 45:stä erosiivinen esofagiitti oli kahdeksan hoitoviikon jälkeen parantunut (88,9 %) tai tullut paremmaksi (4,4 %).

Gastroesofageaalinen refluksisairaus (GERD) – 0–11 kuukauden ikäiset lapset

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (98 potilasta iältään 1–11 kuukautta) tutkittiin Nexiumin tehoa ja turvallisuutta potilailla, joilla oli merkkejä ja oireita gastroesofageaalisesta refluksisairaudesta (GERD). Esomepratsolia annettiin kerran vuorokaudessa 1 mg/kg kahden viikon ajan (avoin vaihe) ja 80 potilasta sai hoitoa lisäksi neljän viikon ajan (kaksoissokkoutettu hoidon lopetusvaihe). Merkittävää eroa esomepratsolin ja lumelääkkeen välillä ei esiintynyt ensisijaisessa päätepiteessä hoidon keskeytymiseen oireiden pahenemisen takia.

Lumekontrolloidussa tutkimuksessa (52 alle kuukauden ikäistä potilasta) tutkittiin Nexiumin tehoa ja

turvallisuutta potilailla, joilla oli gastroesofageaalisen refluksisairauden (GERD) oireita. Esomepratsolia annettiin kerran vuorokaudessa 0,5 mg/kg vähintään 10 päivän ajan. Merkittävää eroa esomepratsolin ja lumelääkkeen välillä ei ollut ensisijaisessa päätepisteessä, GERD:n oireiden esiintymismäärän muuttumisessa perustasosta.

Tulokset pediatrien potilaiden tutkimuksista osoittavat lisäksi, että esomepratsoliannokset 0,5 mg/kg ja 1,0 mg/kg vähensivät keskimääräistä prosentuaalista aikaa, jolloin ruokatorven sisäpuolen pH < 4.

Turvallisuusprofiili näytti samankaltaiselta kuin aikuisilla.

Tutkimuksessa, jossa pediatriet GERD-potilaat (iältään alle yhdestä 17 ikävuoteen) saivat pitkäaikaishoitoa protonipumppusalpaajalla, 61 %:lle lapsista kehittyi lievä ECL-soluhyperplasia, jonka kliininen merkitys on tuntematon, ja ilman atropinisen gastriitin tai karsinoidikasvaimien kehittymistä.

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen

Esomepratsoli ei kestä happoa, ja siksi se annetaan suun kautta enteropäällysteisinä rakeina. Muuntuminen R-isomeeriksi *in vivo* on hyvin vähäistä. Esomepratsoli imeytyy nopeasti, ja huippupitoisuus plasmassa saavutetaan noin 1–2 tunnin kuluttua annoksen ottamisesta. Absoluuttinen hyötyosuus on 64 % 40 mg:n kerta-annoksen jälkeen ja nousee 89 %:iin kerran päivässä otettujen toistuvien annosten jälkeen. Vastavat luvut 20 mg:n esomepratsoliannoksien osalta ovat 50 % ja 68 %.

Ruoka sekä hidastaa että vähentää esomepratsolin imeytymistä. Ruoka ei kuitenkaan vaikuta merkittävästi esomepratsolin mahan happamuuteen kohdistuvaan vaikutukseen.

Jakautuminen

Näennäinen jakautumistilavuus on vakaassa tilassa terveillä koehenkilöillä noin 0,22 l/kg. Esomepratsoli sitoutuu proteiineihin 97-prosenttisesti.

Biotransformaatio

Esomepratsoli metaboloituu täysin sytokromi P450 -järjestelmän (CYP) kautta. Sen metabolia riippuu pääosin polymorfisesti jakautuneesta CYP2C19-aktiivisuudesta, joka vastaa esomepratsolin hydroksi- ja desmetyylimetaboliittien muodostumisesta. Loppuosan metabolia riippuu toisesta spesifisestä isoformista, CYP3A4:stä, joka vastaa plasman päämetaboliitin, esomepratsolisulfonin, muodostumisesta.

Eliminaatio

Seuraavat parametrit heijastavat farmakokineetiikkaa lähinnä niillä henkilöillä, joilla on toimiva CYP2C19-entsyymi eli ns. nopeilla metaboloijilla.

Kokonaisplasmapuhdistuma on kerta-annoksen jälkeen noin 17 l/h ja toistuvien annosten jälkeen noin 9 l/h. Eliminaation puoliintumisaika plasmassa on toistuvien vuorokausikerta-annosten jälkeen noin 1,3 tuntia. Esomepratsoli poistuu kokonaan plasmasta annosten välillä, eikä viitteitä kumuloitumisesta ole havaittavissa, kun sitä otetaan kerran vuorokaudessa.

Esomepratsolin päämetaboliitit eivät vaikuta mahahapon eritykseen. Lähes 80 % suun kautta otetusta esomepratsoli-annoksesta erittyy virtsaan metaboliitteina ja loput ulosteisiin. Alle 1 % kantälääkkeestä päätyy virtsaan.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Esomepratsolin farmakokineetiikkaa on tutkittu 40 mg kahdesti vuorokaudessa -annokseen saakka. Plasman AUC suurenee toistuvien esomepratsoliannosten jälkeen. Suureneminen on annoksesta riippuvaa, ja toistuvia sekä suurempia annoksia käytettäessä AUC kasvaa suhteessa enemmän. Riippuvuus ajasta ja annoksesta johtuu ensikierron metabolian ja systeemisen puhdistuman

vähentymisestä, joka puolestaan todennäköisesti johtuu siitä, että esomepratsoli ja/tai sen sulfonimetaboliitti estävät CYP2C19-entsyymiä.

Erytispotilasryhmät

Hitaat metaboloijat

Noiin $2,9 \pm 1,5$ %:lla väestöstä ei ole toimivaa CYP2C19-entsyymiä, ja heitä kutsutaan hitaiksi metaboloijiksi. Näillä henkilöillä esomepratsolin metaboliaa katalysoi luultavasti pääasiassa CYP3A4. Kun hitaille metaboloijille annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa 40 mg esomepratsolia, plasman AUC oli heillä keskimäärin 100 % suurempi kuin koehenkilöillä, joilla oli toimiva CYP2C19-entsyymi (nopeat metaboloijat). Keskimääräinen huippupitoisuus plasmassa suureni noin 60 %. Esomepratsolin annostusta ei kuitenkaan tarvitse muuttaa em. löydösten perusteella.

Sukupuoli

Kun esomepratsolia annettiin 40 mg kerta-annoksena, plasman AUC oli naisilla keskimäärin 30 % suurempi kuin miehillä. Kun esomepratsolia annettiin toistuvina annoksina kerran vuorokaudessa, ei sukupuolten välillä ollut eroja. Esomepratsolin annostusta ei tarvitse muuttaa näiden löydösten perusteella.

Maksan vajaatoiminta

Esomepratsolin metabolia saattaa heikentyä lievää tai kohtalaista maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Metabolia hidastuu vaikeassa maksan vajaatoiminnassa, ja tällöin esomepratsolin plasman AUC kaksinkertaistuu. Vaikeassa maksan vajaatoiminnassa ei 20 mg:n enimmäisannosta saa ylittää. Esomepratsolilla tai sen päämetaboliiteilla ei ole havaittu olevan kumuloitumistaipumusta, kun valmistetta käytetään kerran vuorokaudessa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tutkimuksia ei ole tehty potilailla, joiden munuaistoiminta on heikentynyt. Koska munuaiset vastaavat esomepratsolin metaboliittien mutta eivät kantälääkkeen eliminaatiosta, esomepratsolin metabolian ei odoteta muuttuvan potilailla, joilla on munuaisten vajaatoiminta.

Iäkkäät

Esomepratsolin metabolia ei muutu merkittävästi iäkkäillä henkilöillä (71–80 v).

Pediatriset potilaat

12–18-vuotiaat nuoret:

Kokonaisaltistuminen (AUC) ja plasman huippupitoisuuden ajankohta (t_{max}) 12–18-vuotiailla nuorilla vastasivat aikuisten arvoja, kun esomepratsolia annettiin toistuvasti 20 mg:n ja 40 mg:n annoksina.

1–11-vuotiaat lapset:

Kun esomepratsolia annettiin toistuvasti 10 mg annoksin, kokonaisaltistuminen (AUC) oli samankaltainen 1–11-vuotiailla ja altistuminen vastasi 20 mg:n annoksilla nuorilla ja aikuisilla saatuja arvoja.

Kokonaisaltistuminen (AUC) oli suurempaa 6–11-vuotiailla kuin nuorilla ja aikuisilla, kun esomepratsolia annettiin toistuvasti 20 mg annoksin.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta, karsinogeenistä potentiaalia sekä lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevien konventionaalisten ei-kliinisten tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmisille.

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkeainetta. Siksi haitoilla voi olla kliinistä merkitystä: Rotilla raseemisella seoksella tehdyissä karsinogeenisuustutkimuksissa havaittiin mahan ECL-solujen hyperplasiaa ja karsinoideja. Nämä rotan mahassa ilmenevät vaikutukset johtuvat mahahapon erityksen vähentymisen aiheuttamasta pitkäaikaisesta ja huomattavasta

hypergastrinemiasta, ja vaikutuksia havaitaan rotilla, joille on annettu haponerityksen estäjiä pitkään.

Täysikasvuisiin eläimiin verrattuna mitään uusia tai odottamattomia toksisuuslöydöksiä ei havaittu nuorilla rotilla tai koirilla, kun esomepratsolia annettiin jopa 3 kuukauden ajan.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Esomepratsolirakeet:

Glyserolimonostearaatti 40–55

Hydroksipropyylise lluloosa

Hypromelloosi

Magnesiumstearaatti

Metakryylihapo-etyyliakrylaattikopolymeeri (1:1), 30-prosenttinen dispersio

Polysorbaatti 80

Sokerirakeet (sakkaroosi ja maissitärkkelys)

Talkki

Trietyylisitraatti

Apuainerakeet:

Vedetön sitruunahappo (pH:n säätöön)

Krospovidoni

Glukoosi

Hydroksipropyylise lluloosa

Keltainen rautaoksidi (E172)

Ksantaanikumi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Käytettävä 30 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Pakkaus sisältää 28 tai 30 annospussia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Annospussit on valmistettu kolmesta laminoitikerroksesta: polyetylenitereftalaatista (PET), alumiinista ja polyetyleenistä (LDPE), jotka suojaavat rakeita kosteudelta.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

Anto nenämahaletkun kautta

1. 10 mg annosta varten: Lisää annospussin sisältö 15 ml:aan vettä.

2. 20 mg annosta varten: Lisää kahden annospussin sisältö 30 ml:aan vettä.

3. Sekoita.
4. Anna liuoksen sakeutua muutaman minuutin ajan.
5. Sekoita uudelleen.
6. Vedä liuos ruiskuun.
7. Ruiskuta liuos nenä-mahaletkuun (koko 6 tai suurempi) 30 minuutin kuluessa liuoksen valmistuksesta.
8. Täytä ruisku 15 ml:lla (jos kyseessä 10 mg annos) tai 30 ml:lla vettä (jos kyseessä 20 mg annos).
9. Ravista ruiskua ja tyhjennä sen sisältö nenä-mahaletkuun.

Käyttämätön liuos tulee hävittää.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Grünenthal GmbH
Zieglerstrasse 6
D-52078 Aachen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO

24399

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 2.6.2008
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22.12.2010

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

05.12.2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Fimean (Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskuksen) kotisivuilta: www.fimea.fi.