

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Nexmezol, 40 mg, süste-/infusioonilahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab 40 mgesomeprasooli (naatriumisoolana).

INN *Esomeprazolium*

Üks viaal sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi (23 mg), st on sisuliselt naatriumivaba.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süste-/infusioonilahuse pulber.

Valge või peaaegu valge lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Täiskasvanud

Mao sekretsiooni pärssiv ravi, kui suukaudne ravi ei ole võimalik:

- gastroösofageaalne reflukshaigus patsientidel, kellel on reflüksösofagiit ja/või rasked refluksi sümptomid.
- mittesteroidse põletikuvastase aine kasutamisega seotud maohaavandite ravi.
- mittesteroidse põletikuvastase aine kasutamisega seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite profülaktika riskipatsientidel.
- verejooksu retsidiivi vältimine pärast mao- või kaksteistsõrmikuhaavandi verejooksu endoskoopilist ravi.

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid

Mao sekretsiooni pärssiv ravi, kui suukaudne ravi ei ole võimalik:

- gastroösofageaalne reflukshaigus patsientidel, kellel esineb erosiivne reflüksösofagiit ja/või rasked refluksi sümptomid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Täiskasvanud

Mao antisekretoorne ravi, kui suukaudne ravi ei ole võimalik

Patsientidele, kes ei saa võtta suukaudseid ravimeid, võib manustada üks kord ööpäevas parenteraalselt 20...40 mg. Reflüksösofagiidiga patsientidele tuleb manustada 40 mg üks kord ööpäevas. Reflukshaiguse sümptomaatiliseks raviks tuleb patsientidele manustada 20 mg üks kord ööpäevas.

MSPVA-raviga seotud maohaavandite ravis on tavaline annus 20 mg üks kord ööpäevas. MSPVA-raviga seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite vältimiseks riskipatsientidel tuleb kasutada annust 20 mg üks kord ööpäevas.

Tavaliselt kestab intravenoosne ravi lühikest aega ja nii ruttu kui võimalik minnakse üle suukaudsele ravile.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandite verejooksu retsidiivi vältimine

Pärast ägedate veritsevate mao- või kaksteistsõrmikuhaavandite tõttu tehtud terapeutilist endoskoopiat tuleb boolusinfusioonina manustada 30 minuti jooksul 80 mg ning seejärel intravenoosse püsiinfusioonina 8 mg tunnis 3 päeva (72 tundi) kestel.

Parenteraalsele ravile peab järgnema suukaudne maohappe moodustumist pärssiv ravi.

Manustamisviis

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Süste

40 mg annus

5 ml valmistatud lahusest (8 mg/ml) tuleb manustada intravenoosse süstena vähemalt 3 minuti jooksul.

20 mg annus

2,5 ml või pool valmistatud lahusest (8 mg/ml) tuleb manustada intravenoosse süstena vähemalt 3 minuti jooksul. Kogu kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Infusioon

40 mg annus

Valmistatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10...30 minuti jooksul.

20 mg annus

Pool valmistatud lahusest tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10...30 minuti jooksul. Kogu kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

80 mg boolusannus

Valmistatud lahus tuleb manustada intravenoosse püsiinfusioonina 30 minuti jooksul.

8 mg tunnis manustatav annus

Valmistatud lahus tuleb manustada intravenoosse püsiinfusioonina 71,5 tunni jooksul (arvutuslik infusioonikiirus 8 mg tunnis. Valmistatud lahuse kõlblikkusaega vt lõigust 6.3.).

Neerukahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Piiratud kogemuse tõttu raske neerupuudulikkusega patsientidel tuleb nende patsientide ravimisel rakendada ettevaatust (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Gastroösofageaalne reflukshaigus: Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel ei tohi ületada intravenoosselt manustatava Nexmezoli maksimaalset ööpäevast annust 20 mg (vt lõik 5.2).

Veritsevad haavandid: Kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Raske maksakahjustusega patsientidel võib pärast Nexmezoli esialgset 80 mg boolusannusena infusiooni manustamist olla piisav intravenoosne püsiinfusioon 4 mg tunnis 71,5 tunni jooksul (vt lõik 5.2).

Eakad

Eakatel ei ole vaja annust kohandada.

Lapsed

Annustamine

Lapsed ja alla 18-aastased noorukid

Mao antisekretoorne ravi, kui suukaudne ravi ei ole võimalik

Patsientidele, kes ei saa manustada ravimit suu kaudu, võib manustada ravimit üks kord ööpäevas parenteraalselt gastroösofageaalse reflukshaiguse koguravi osana (vt annused tabelis allpool).

Tavaliselt peab intravenoosne ravi olema lühiajaline ja suukaudsele ravile tuleb üle minna niipea kui võimalik.

Esomeprasooli soovituslikud intravenoossed annused

Vanuserühm	Erosiivse reflüksösofagiidi ravi	Gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomaatiline ravi
1...11-aastased	Kehakaal < 20 kg: 10 mg üks kord ööpäevas Kehakaal ≥ 20 kg: 10 mg või 20 mg üks kord ööpäevas	10 mg üks kord ööpäevas
12...18-aastased	40 mg üks kord ööpäevas	20 mg üks kord ööpäevas

Manustamisviis

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise juhised vt lõik 6.6.

Süste

40 mg annus

5 ml valmistatud lahusest (8 mg/ml) tuleb manustada intravenoosse süstena vähemalt 3 minuti jooksul.

20 mg annus

2,5 ml või pool valmistatud lahusest (8 mg/ml) tuleb manustada intravenoosse süstena vähemalt 3 minuti jooksul. Kogu kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

10 mg annus

1,25 ml lahustatud lahusest (8 mg/ml) tuleb manustada intravenoosse süstena vähemalt 3 minuti jooksul. Kogu kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

Infusioon

40 mg annus

Valmistatud lahus tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10...30 minuti jooksul.

20 mg annus

Pool valmistatud lahusest tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10...30 minuti jooksul. Kogu kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

10 mg annus

Veerand valmistatud lahusest tuleb manustada intravenoosse infusioonina 10...30 minuti jooksul. Kogu kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine esomeprasooli või teiste asendatud bensimidiasoolide või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

Esomeprasooli ei tohi kasutada koos nefliviiriga (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ükskõik milliste hoiatavate sümptomite ilmnemisel (nt kehakaalu oluline tahtmatu langus, korduv oksendamine, düsfaagia, veriokse või veriroe) ja maohaavandi või selle kahtluse korral tuleb välistada pahaloomuline kasvaja, sest ravi intravenosselt manustatava Nexmezoliga võib sümptomeid leevendada ja põhjustada seetõttu diagnoosimise hilinemist.

Seedetrakti infektsioonid

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

B₁₂-vitamiini imendumine

Esomeprasool, nagu kõik happed blokeerivad ravimid, võib põhjustada B₁₂-vitamiini (tsüanokobolamiin) imendumise vähenemist hüpo- või aklorhüüdria tõttu. Seda tuleb arvestada pikaajalisel ravil olevate patsientide puhul, kellel on vähenenud B₁₂-vitamiini kehavarud või riskifaktorid imendumise vähenemiseks.

Hüpomagneeseemia

Patsientidel, keda on ravitud prootonpumba inhibiitoritega (PPI-d), nagu esomeprasool, vähemalt 3 kuud ja enamikul juhtudel aasta, on teatatud raskest hüpomagneesemiast. Tekkida võivad hüpomagneeseemia tõsised ilmingud, nagu väsimus, tetaania, deliirium, krambid, pearinglus ja ventrikulaarne arütmia, kuid need võivad alata varjatult ja jääda tähelepanuta. Enamikul patsientidel paranes hüpomagneeseemia pärast magneesiumi asendusravi ja PPI-de kasutamise lõpetamist. Patsientide puhul, kellel eeldatakse pikaajalist ravi või kes võtavad PPI-d koos digoksiini või hüpomagneeseemiat põhjustavate ravimitega (nt diureetikumid), peab tervishoiutöötaja kaaluma magneesiumisisalduse määramist enne ravi algust PPI-ga ja perioodiliselt ravi ajal.

Luumurdude risk

Prootonpumba inhibiitorid, eriti kui neid kasutada suures annuses ja pikema aja jooksul (> 1 aasta), võivad mõõdukalt suurendada puusaluu-, randmeluu- ja selgroomurdude riski, eriti eakatel patsientidel või tuvastatud riskitegurite olemasolul. Vaatlusuuringud viitavad, et prootonpumba inhibiitorid võivad suurendada murdude üldist riski 10...40%. Osa sellest suurenemisest võib olla tingitud teistest riskiteguritest. Osteoporoosi riskiga patsiendid peavad saama ravi kehtivate ravijuhiste järgi ning nad peavad tarvitama adekvaatses koguses D-vitamiini ja kaltsiumi.

Naha subakuutne erütematoosne luupus

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

Kombinatsioonid teiste ravimitega

Esomeprasooli manustamine koos atasanaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5). Kui atasanaviiri kombinatsioon koos prootonpumba inhibiitoriga on vältimatu, on soovitatav patsiendi tähelepanelik kliiniline jälgimine koos atasanaviiri annuse suurendamisega 400 milligrammini koos 100 mg ritonaviiriga; esomeprasooli annus ei tohi ületada 20 mg.

Esomeprasool on CYP2C19 inhibiitor. Esomeprasoolravi alustamisel või lõpetamisel tuleb arvestada potentsiaalseid koostoimeid ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP2C19 kaudu. Koostoimet on täheldatud klopidogreeli ja esomeprasooli vahel (vt lõik 4.5). Selle koostoime kliiniline tähtsus on selgusetu. Ettevaatusabinõuna tuleb vältida esomeprasooli ja klopidogreeli koosmanustamist.

Häired laboratoorsete uuringute tegemisel

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

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Esomeprasooli toimed teiste ravimite farmakokineetikale

Proteaasi inhibiitorid

On kirjeldatud omeprasooli koostoimeid mõnede proteaasi inhibiitoritega. Kirjeldatud koostoimete kliiniline tähtsus ja toimemehhanismid ei ole alati selged. Maohappe pH suurenemine ravi ajal omeprasooliga võib mõjutada proteaasi inhibiitorite imendumist. Teised võimalikud koostoimemehhanismid toimivad CYP2C19 inhibeerimise kaudu. On kirjeldatud atasanaviiri- ja nelfinaviirisalduse vähenemist seerumis, kui neid ravimeid on manustatud koos omeprasooliga. Seetõttu ei ole samaaegne manustamine soovitatav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) manustamisel tervetele vabatahtlikele koos 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiriga vähenes oluliselt ekspositsioon atasanaviirile (AUC, C_{max} ja C_{min} vähenesid ligikaudu 75%). Atasanaviiri annuse suurendamine 400 milligrammini ei kompenseerinud omeprasooli mõju atasanaviiri ekspositsioonile. Tervetele vabatahtlikele omeprasooli (20 mg üks kord ööpäevas) manustamine koos 400 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiriga vähendas ekspositsiooni atasanaviirile ligikaudu 30% võrreldes 300 mg atasanaviiri/100 mg ritonaviiriga üks kord ööpäevas manustamisel (ilma 20 mg omeprasoolita üks kord ööpäevas) täheldatud ekspositsiooniga. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) samaaegne manustamine vähendas nelfinaviiri keskmist AUC-d, C_{max} -i ja C_{min} -i 36...39% ning farmakoloogiliselt aktiivse metaboliidi M8 keskmine AUC, C_{max} ja C_{min} vähenes 75...92%. Omeprasooli ja esomeprasooli sarnaste farmakodünaamiliste toimete tõttu ei soovitata esomeprasooli ja atasanaviiri samaaegset manustamist (vt lõik 4.4) ning esomeprasooli ja nelfinaviiri samaaegne manustamine on vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

On kirjeldatud sakvinaaviirisalduse (võetuna koos ritonaviiriga) suurenemist seerumis (80...100%), kui seda on manustatud ravi ajal omeprasooliga (40 mg üks kord ööpäevas). Ravi omeprasooliga annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei mõjutanud ekspositsiooni darunaviirile (manustatud koos ritonaviiriga) ega amprenaviirile (manustatud koos ritonaviiriga). Ravi omeprasooliga annuses 20 mg üks kord ööpäevas ei mõjutanud ekspositsiooni amprenaviirile (manustatud koos ritonaviiriga ja ilma selleta). Ravi omeprasooliga annuses 40 mg üks kord ööpäevas ei mõjutanud ekspositsiooni lopinaviirile (manustatud koos ritonaviiriga).

Metotreksaat

On teatatud, et kui metotreksaati manustatakse koos prootonpumba inhibiitoritega, võib mõne patsiendi organismis suurened metotreksaadisisaldus. Suure annuse metotreksaadi kasutamisel võib olla vajalik kaaluda esomeprasoolravi ajutist katkestamist.

Takroliimus

On teatatud, et samaaegne esomeprasooli manustamine suurendab takroliimuse seerumisisaldust. Kindlasti tuleb jälgida takroliimuse kontsentratsiooni ja ka neerufunktsiooni (kreatiini kliirens) ning vajaduse korral tuleb takroliimuse annust kohandada.

Ravimipreparaadid, mille imendumine sõltub pH-st

Mao happesuse vähenemine ravi ajal esomeprasooliga ja teiste prootonpumba inhibiitoritega võib vähendada või suurendada selliste ravimite imendumist, mille imendumine sõltub mao happesusest. Nagu teiste mao happesust vähendavate ravimite puhul, võib ka ravi ajal esomeprasooliga väheneda selliste ravimite, nagu ketokonasooli, itrakonasooli ja erlotiniibi imendumine ning suurened digoksiini imendumine. Omeprasooli (20 mg ööpäevas) ja digoksiini koosmanustamine suurendas tervetel vabatahtlikel digoksiini biosaadavust 10% (kahel isikul 10-st kuni 30%). Harva on teatatud digoksiini toksilisusest. Siiski tuleb olla ettevaatlik, kui manustada eakatele patsientidele suurtes annustes esomeprasooli. Sellisel juhul tuleb kindlustada digoksiini terapeutilise sisalduse jälgimine.

CYP2C19 abil metaboliseeritavad ravimid

Esomeprasool inhibeerib CYP2C19-t, mis on peamine esomeprasooli metaboliseeriv ensüüm. CYP2C19 abil metaboliseeritavate ravimite, näiteks diasepaami, tsitalopraami, imipramiini, klomipramiini, fenütoini jt kombineerimisel esomeprasooliga võib nende ravimite plasmakontsentratsioon seetõttu suurened ja annuseid võib olla vaja vähendada. Suurte annustega

intravenoosse raviskeemiga (80 mg + 8 mg/h) ei ole läbi viidud *in vivo* koostoime uuringuid. Sellise raviskeemi korral võib esomeprasooli mõju CYP2C19 abil metaboliseeritavatele ravimitele olla enam väljendunud ja kolmepäevase intravenoosse ravi ajal tuleb patsiente hoolikalt kõrvaltoimete suhtes jälgida.

Diasepaam

30 mg esomeprasooli samaaegne manustamine vähendas CYP2C19 substraadiks oleva diasepaami kliirensit 45% võrra.

Fenütoiin

Epilepsiaga patsientidel suurenesid 40 mg esomeprasooli ja fenütoiini koosmanustamisel fenütoiini miinimumkontsentratsioonid plasmas 13% võrra. Fenütoiini plasmakontsentratsioone soovitatakse jälgida nii ravi alustamisel esomeprasooliga kui ka lõpetamisel.

Vorikonasool

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

Tsilostasool

Nii omeprasool kui ka esomeprasool toimivad CYP2C19 inhibiitoritena. Kui ristuuritus manustati omeprasooli tervetele vabatahtlikele annuses 40 mg, suurenes tsilostasooli C_{max} 18% ja AUC 26% ning ühe tema aktiivse metaboliidi C_{max} 29% ja AUC 69%.

Tsisapriid

Kui tervetele vabatahtlikele manustati koos tsisapriidiga 40 mg esomeprasooli, suurenes tsisapriidi plasmakontsentratsiooni-aja kõvera alune pindala (AUC) 32% ja eliminatsiooni poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) pikenes 31% võrra, kuid plasmakontsentratsiooni maksimumväärtused ei suurenenud oluliselt. Pärast ainult tsisapriidi manustamist täheldatav pisut pikenenud QTc vahemik ei olnud tsisapriidi ja esomeprasooli koosmanustamisel täiendavalt pikenenud.

Varfariin

Kliinilises uuringus, kus varfariiniga ravitavatele patsientidele manustati samal ajal 40 mg esomeprasooli, jäid hüübimisajad aktsepteeritavasse vahemikku. Pärast suukaudse esomeprasooli turuletulekut on siiski kirjeldatud üksikuid juhte, kus samaaegsel kasutamisel on INR kliiniliselt olulisel määral suurenenud. Esomeprasooliga ravimise alustamisel ja lõpetamisel on soovitatav patsienti jälgida, kui ta kasutab samal ajal varfariini või teisi kumariini derivaate.

Klopidogreel

Tervetel vabatahtlikel tehtud kliiniliste uuringute tulemused näitasid farmakokineetilist (FK) /farmakodünaamilist (FD) vastastikust toimet klopidogreeli (300 mg löökannus/75 mg ööpäevas säilitusannus) ja esomeprasooli (40 mg suukaudselt üks kord ööpäevas) vahel, põhjustades klopidogreeli aktiivse metaboliidi vähenenud ekspositsiooni keskmiselt 40% ja tuues kaasa väiksema maksimaalse vereliistakute agregatsiooni (ADP indutseeritud) inhibeerimise keskmiselt 14% võrra.

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

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

Uuritud ravimpreparaadid, millel puudub kliiniliselt oluline koostoime

Amoksitsilliin või kinidiin

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

Naprokseen või rofekoksiib

Uuringutes, milles hinnati esomeprasooli ja naprokseeni või rofekoksiibi samaaegset manustamist, ei tuvastatud lühiajalistes uuringutes ühtegi kliiniliselt olulist farmakokineetilist koostoimet.

Teiste ravimite mõju esomeprasooli farmakokineetikale

Ensüüme CYP2C19 ja/või CYP3A4 inhibeerivad ravimid

Esomeprasooli metaboliseeritakse CYP2C19 ja CYP3A4 abil. Esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiin (500 mg kaks korda ööpäevas) samaaegsel suukaudsel manustamisel kahekordistus ekspositsioon (AUC) esomeprasoolile. CYP2C19 ja CYP3A4 kombineeritud inhibiitori manustamisel koos esomeprasooliga võib ekspositsioon esomeprasoolile rohkem kui kahekordistuda. CYP2C19 ja CYP3A4 inhibiitor vorikonasool suurendas esomeprasooli AUC_τ 280% võrra. Kummalgi juhul ei ole harilikult vaja esomeprasooli annust kohandada. Siiski tuleb annuse kohandamist kaaluda raske maksakahjustusega patsientidel ja juhul, kui on näidustatud pikaajaline ravi.

Ensüüme CYP2C19 ja/või CYP3A4 indutseerivad ravimid

Ravimid, mis teadaolevalt indutseerivad CYP2C19 või CYP3A4 või mõlemat (nagu rifampitsiin ja liht-naistepuna), võivad vähendada esomeprasooli sisaldust seerumis, suurendades esomeprasooli biotransformatsiooni.

Lapsed

Koostoimete uuringuid on läbi viidud ainult täiskasvanutel.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Kasutamise kohta raseduse ajal ei ole piisavalt kliinilisi andmeid. Esomeprasooli ratseemilise seguga tehtud epidemioloogilised uuringud suurel hulgal rasedatel ei näidanud väärarenguid põhjustavat või fetotoksilist toimet. Esomeprasooliga läbi viidud loomkatsetes ei ilmnenud embrüo/loote arengut puudutavaid otseseid ega kaudseid kahjulikke mõjusid. Ratseemilise seguga tehtud loomkatsed ei näita otsest ega kaudset kahjulikku toimet tiinusele, sünnitusele ega sünnijärgsele arengule. Intravenoosselt manustatava Nexmezoli määramisel rasedatele naistele tuleb olla ettevaatlik.

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

Loomkatsed suukaudse esomeprasooli ratseemilise seguga ei näita toimet fertiilsusele.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Esomeprasool mõjutab kergelt autojuhtimise või masinate käsitlemise võimet. Kõrvaltoimetena on teatatud peeringlusest (aeg-ajalt) ja hägusest nägemisest (aeg-ajalt) (vt lõik 4.8). Kui need sümptomid tekivad, ei tohi juhtida autot ega töötada masinatega.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini on kliinilistes uuringutes (ja ka turuletulekujärgsel) teatatud peavalust, kõhuvalust, kõhulahtisusest ja iiveldusest. Lisaks on ohutusprofiil erinevate ravimvormide, näidustuste, vanuserühmade ja patsientide rühmade puhul sarnane. Annusega seotud kõrvaltoimeid ei ole tuvastatud.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Suukaudselt või intravenoosselt manustatava esomeprasooliga tehtud kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgsel esomeprasooli suukaudsel kasutamisel on täheldatud või kahtlustatud järgnevaid kõrvaltoimeid. Kõrvaltoimed on rühmitatud esinemissageduse alusel: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Organsüsteemi klass	Esinemissagedus	Kõrvaltoime
Vere ja lümfisüsteemi häired	Harv	Leukopeenia, trombotsütopeenia
	Väga harv	Agranulotsütoos, pantsütopeenia
Immuunsüsteemi häired	Harv	Ülitundlikkusreaktsioonid nt palavik, angioödem ja anafülaktiline reaktsioon/šokk
Ainevahetus- ja toitumishäired	Aeg-ajalt	Perifeerne turse
	Harv	Hüponatreemia
	Teadmata	Hüpomagneseemia (vt lõik 4.4); raske hüpomagneseemia võib korreleeruda hüpokaltseemiaga. Hüpokaltseemiaga võib olla seotud ka hüpomagneseemia.
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	Aeg-ajalt	Hägune nägemine
Kõrva ja labürindi kahjustused	Aeg-ajalt	Peapööritus
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, seedetrakti kandidiaas
	Teadmata	Mikroskoopiline koliit
Maksa ja sapiteede häired	Aeg-ajalt	Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine
	Harv	Hepatiit koos ikterusega või ilma
	Väga harv	Maksapuudulikkus, eelneva maksahaigusega patsientidel entsefalopaatia
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	Sage	Manustamiskoha reaktsioonid*

	Aeg-ajalt	Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria
	Harv	Alopeetsia, valgustundlikkus
	Väga harv	Multiformne erüteem, Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekroolüüs (TEN)
	Teadmata	Naha subakuutne erütematoosne luupus (vt lõik 4.4)
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Aeg-ajalt	Puusalu, randmelu või selgroo murd (vt lõik 4.4)
	Harv	Liigesevalu, lihasvalu
	Väga harv	Lihasnõrkus
Neerude ja kuseteede häired	Väga harv	Interstitsiaalne nefriit: mõnel patsiendil on kaasuvana teatatud neerupuudulikkusest
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	Väga harv	Günekomastia
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Harv	Üldine halb enesetunne, suurenenud higistamine

*Manustamiskoha reaktsioone täheldati enamasti uuringus, kus kasutati ekspositsiooni suurtele annustele 3 päeva (72 tunni) jooksul. Vt lõik 5.3.

Üksikutel juhtudel on kriitiliselt haigetel patsientidel, kes on saanud intravenoosse süstena omeprasooli (ratsemaati), eriti suurte annuste korral, kirjeldatud pöördumatut nägemiskahjustust, kuid põhjuslikku seost ei ole tuvastatud.

Lapsed ja noorukid

Viidi läbi randomiseeritud avatud mitmerahvuseline uuring, et hinnata esomeprasooli korduva intravenoosse manustamise (4 päeva, üks kord ööpäevas) farmakokineetikat 0...18-aastastel lastel (vt lõik 5.2). Ohutuse hindamiseks kaasati kokku 57 patsienti (8 last vanuses 1...5 aastat). Ohutuse tulemused on kooskõlas esomeprasooli teatud ohutusprofiiliga ja uusi ohumärke ei tuvastatud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

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

4.9 Üleannustamine

Tahtliku üleannustamise osas on senised kogemused väga piiratud. Seoses suukaudse annusega 280 mg kirjeldati seedetrakti sümptomeid ja nõrkust. Omeprasooli ühekordsete suukaudsete 80 mg annuste ja intravenoosselt 24 tunni jooksul manustatud 308 mg annuste puhul sümptomeid ei esinenud. Spetsiifilist antidooti ei teata. Esomeprasool seondub suures osas plasmavalkudega ega ole seetõttu hõlpsasti dialüüsitav. Nagu kõikide üleannustamisjuhtude korral, peab ravi olema sümptomaatiline ja tuleb kasutada üldtoetavaid meetmeid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: peptilise haavandi ja gastroösofagealse reflukshaiguse raviks kasutatavad ained, prootonpumba inhibiitorid.

ATC-kood: A02BC05

Esomeprasool on omeprasooli S-isomeer ja vähendab maohappe sekretsiooni spetsiifilise suunatud toimemehhanismi kaudu. Ta on parietaalraku happepumba spetsiifiline inhibiitor. Nii omeprasooli R-kui ka S-isomeeril on ühesugune farmakodünaamiline aktiivsus.

Toimemehhanism

Esomeprasool on nõrk alus, mis kontsentreeritakse ja muudetakse aktiivseks vormiks parietaalraku sekretoorsete kanalikeste tugevalt happelises keskkonnas, kus see inhibeerib ensüümi H^+K^+ -ATPaas ehk happepumpa ning pärsib nii basaalselt kui ka stimuleeritud happesekretsiooni.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast esomeprasooli suukaudsete 20 mg ja 40 mg annuste manustamist 5 päeva vältel püsis GERD-i sümptomitega patsientidel 24 tunni jooksul maosisene pH üle 4 keskmiselt vastavalt 13 ja 17 tundi. Toime oli samasugune sõltumata sellest, kas esomeprasooli manustati suu kaudu või intravenoosselt.

Kasutades AUC-d plasmakontsentratsiooni asendusnäitajana, on pärast esomeprasooli suukaudset manustamist näidatud ekspositsiooni ja happesekretsiooni inhibeerimise vahelist seost.

80 mg esomeprasooli manustamisel boolusinfusioonina 30 minut jooksul, millele järgnes intravenoosne püsiinfusioon 8 mg/h 23,5 tunni jooksul, püsis tervetel uuritavatel järgmise 24 tunni jooksul maosisene pH üle 4 ja üle 6 vastavalt 21 tundi ning 11...13 tundi.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Esomeprasooli 40 mg annuste suukaudsel manustamisel paraneb refluksösofagiidist 4 nädalaga ligikaudu 78% patsientidest ja 8 nädalaga 93% patsientidest.

Randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga kliinilises uuringus randomiseeriti patsiendid, kellel oli Forrest klassifikatsiooni järgi Ia, Ib, IIa või IIb (vastavalt 9%, 43%, 38% ja 10%) endoskoopiliselt kinnitatud peptilise haavandi verejooks, saama kas esomeprasooli infusioonilahust (n = 375) või platseebot (n = 389). Endoskoopilisele hemostaasile järgneva 72 tunni jooksul said patsiendid kas platseebot või 80 mg esomeprasooli intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul koos sellele järgneva püsiinfusiooniga 8 mg tunnis. Pärast esialgset 72-tunnist perioodi said kõik patsiendid 27 päeva jooksul happe sekretsiooni pärssimiseks avatud vormis suukaudselt 40 mg esomeprasooli. Kolme päeva jooksul esines verejooksu kordumist esomeprasooliga ravitud rühmas 5,9% ja platseeborühmas 10,3%. Kolmkümmend päeva pärast ravi oli verejooks kordunud 7,7%-l esomeprasooliga ravitud patsientidest ja 13,6%-l platseeborühma patsientidest.

Seerumi gastriinisaldus suureneb vastusena happesekretsiooni vähenemisele ravi jooksul antisekretoorsete ravimitega. Ka kromogranin A (CgA) sisaldus suureneb maohappesuse vähenemise tagajärjel.

CgA sisalduse suurenemine võib mõjutada neuroendokriinkasvajate uuringuid. Olemasolevad avaldatud andmed näitavad, et ravi prootonpumba inhibiitoritega tuleb katkestada 5...14 päeva enne CgA sisalduse mõõtmist. See võimaldab PPI-ravist tingitud suurenenud CgA sisaldusel langeda referentsvahemikku.

Pikaajalise ravi ajal esomeprasooliga on nii lastel kui täiskasvanutel täheldatud ECL-rakkude arvu suurenemist, mis on tõenäoliselt seotud seerumi gastriinisalduse suurenemisega. Selle leiu tulemus ei ole kliiniliselt oluline.

Pikaajalise ravi ajal suukaudsete sekretsiooni pärssivate ravimitega on mõnevõrra sagedamini kirjeldatud mao glandulaarseid tsüste. Need muutused on happesekretsiooni märkimisväärse inhibeerimise füsioloogiliseks tagajärjeks, tsüstid on healoomulised ja tõenäoliselt pöörduvad.

Maohappesuse vähenemine mis tahes põhjusel, sh prootonpumba inhibiitorite tõttu, põhjustab seedetraktis normaalselt elunevate bakterite hulga suurenemist maos. Ravi prootonpumba inhibiitoritega võib vähesel määral suurendada riski haigestuda seedetrakti infektsioonidesse, nagu *Salmonella* ja *Campylobacter* ning haiglaravil viibivatel patsientidel tõenäoliselt ka *Clostridium difficile*.

Lapsed

Platseebokontrollitud uuringus (98 patsienti vanuses 1...11 kuud) hinnati gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomitega patsientidel efektiivsust ja ohutust. Esomeprasooli manustati suukaudselt 1 mg/kg üks kord ööpäevas kahe nädala jooksul (avatud uuringu faas) ja 80 patsienti kaasati neljaks lisanädalaks (topeltpime ravi eemaldamise faas). Esmases tulemusnäitajas, milleks oli ravi katkestamine sümptomite süvenemise tõttu, ei olnud platseebo ja esomeprasooli vahel olulisi erinevusi. Platseebokontrollitud uuringus (52 patsienti vanuses alla 1 kuu) hinnati gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomitega patsientidel efektiivsust ja ohutust. Esomeprasooli manustati suukaudselt 0,5 mg/kg üks kord ööpäevas vähemalt 10 päeva. Esmases tulemusnäitajas, milleks oli gastroösofageaalse reflukshaiguse sümptomite esinemise arvu muutus algväärtusest, ei olnud platseebo ja esomeprasooli vahel olulisi erinevusi.

Edasised tulemused lastel tehtud uuringutes näitavad, et esomeprasool 0,5 mg/kg alla 1 kuu vanustel ja 1 mg/kg 1...11 kuu vanustel imikutel vähendas söögitorusise pH < 4 esinemise aja keskmist protsenti.

Ohutusprofiil oli sarnane täiskasvanute omaga.

Uuringus gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel (< 1...17-aastased), kes said pikaajalist ravi protonpumba inhibiitoritega, arenes 61% lastest kerge raskusastmega ECL-rakkude hüperplaasia, millel ei ole teadaolevat kliinilist tähendust ega ei tekkinud atroofilist gastriiti ega kartsinoidtuumoreid.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Püsikontsentratsiooni juures on näiv jaotusruumala tervetel isikutel ligikaudu 0,22 l/kg kehakaalu kohta. 97% esomeprasoolist seondub plasmavalkudega.

Biotransformatsioon

Esomeprasool metaboliseeritakse täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) poolt. Suurem osa esomeprasooli metabolismist sõltub polümorfsest CYP2C19-st, mis vastutab esomeprasooli hüdroksü- ja desmetüülmetaboliitide tekkimise eest. Ülejäänud osa sõltub teisest spetsiifilisest isovormist CYP3A4-st, mis vastutab peamise plasmas esineva metaboliidi – esomeprasoolsulfooni – tekkimise eest.

Eritumine

Alltoodud näitajad kajastavad peamiselt funktsionaalse CYP2C19 ensüümiga inimeste ehk kiirete metaboliseerijate farmakokineetikat.

Plasma kogukliirens on pärast üksikannust ligikaudu 17 l/h ja pärast korduvat manustamist ligikaudu 9 l/h. Pärast korduvat annustamist üks kord ööpäevas on plasma eliminatsiooni poolväärtusaeg ligikaudu 1,3 tundi.

Üks kord ööpäevas manustamisel eritatakse esomeprasool annuste vahel plasmast täielikult ja kuhjumistendentsi ei esine.

Esomeprasooli peamistel metaboliitidel puudub mõju maohappe sekretsioonile. Peaaegu 80% suu kaudu manustatud esomeprasoolist eritatakse metaboliitidena uriiniga ja ülejäänud roojaga. Uriinis leidub vähem kui 1% lähteravimist.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Koguekspositsiooni (AUC) suureneb esomeprasooli korduval manustamisel. Suurenemine sõltub annusest ning pärast korduvat manustamist muutub annuse ja AUC suhe mittelineaarseks. Selline sõltuvus ajast ja annusest on tingitud esmase maksapassaaži metabolismi ning süsteemse kliirensi vähenemisest, mida tõenäoliselt põhjustab CYP2C19 ensüümi inhibeerimine esomeprasooli ja/või selle sulfoonmetaboliidi poolt.

Pärast 40 mg annuste korduvat manustamist intravenoosete süstetena on keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 13,6 mikromooli/l. Pärast vastavate annuste suu kaudu manustamist on keskmine maksimaalne plasmakontsentratsioon ligikaudu 4,6 mikromooli/l. Võrreldes suukaudse manustamisega ilmneb intravenoosse manustamise järel koguekspositsiooni vähenemine suurenemine (ligikaudu 30%). Pärast esomeprasooli 30-minutilist infusiooni (40 mg, 80 mg või 120 mg) ja sellele

järgnevat 23,5-tunnist püsiinfusiooni (4 mg/h või 8 mg/h) on koguekspositsiooni ning annuse suurenemise seos lineaarne.

Muud erirühmad

Aeglaste metaboliseerijad

Ligikaudu $2,9 \pm 1,5\%$ -l rahvastikust puudub funktsionaalne ensüüm CYP2C19 ja neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Nendel isikutel katalüüsib esomeprasooli metabolismi tõenäoliselt peamiselt CYP3A4. Pärast korduvat 40 mg esomeprasooli manustamist üks kord ööpäevas oli aeglastel metaboliseerijatel keskmine koguekspositsioon ligikaudu 100% suurem kui neil, kellel oli olemas funktsionaalne CYP2C19 ensüüm (kiired metaboliseerijad). Keskmised maksimaalsed plasmakontsentratsioonid oli tõusnud ligikaudu 60%. Samasugused erinevused on ilmnunud ka esomeprasooli intravenoosel manustamisel. Need tulemused ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

Sugu

Esomeprasooli ühekordse 40 mg annuse manustamise järel on keskmine koguekspositsioon naistel ligikaudu 30% suurem kui meestel. Pärast korduvat manustamist üks kord ööpäevas ei ole ilmnunud soolisi erinevusi. Samasuguseid erinevusi on täheldatud ka esomeprasooli intravenoosel manustamisel. Need tulemused ei mõjuta esomeprasooli annustamist.

Maksakahjustus

Maksafunktsiooni kerge kuni mõõduka kahjustusega patsientidel võib esomeprasooli metabolism olla häiritud. Maksafunktsiooni raske kahjustusega patsientidel on metabolismi kiirus vähenenud, mis põhjustab esomeprasooli koguekspositsiooni kahekordistumise. Seetõttu ei tohi maksafunktsiooni raske häirega GERD-i põdevatel patsientidel ületada maksimaalset annust 20 mg.

Veritsevate haavandite ja raske maksakahjustusega patsientidele võib pärast esialgset 80 mg boolusannusena infusiooni manustamist olla piisav maksimaalne intravenoosne püsiinfusioon 4 mg/h 71,5 tunni jooksul. Üks kord ööpäevas manustamisel ei ole esomeprasoolil ega selle peamistel metaboliitidel ilmnunud kalduvust kuhjuda.

Neerukahjustus

Kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel ei ole uuringuid läbi viidud. Kuna neerud vastutavad esomeprasooli metaboliitide eritamise, kuid mitte lähteühendi elimineerimise eest, ei ole eeldatav, et esomeprasooli metabolism on kahjustatud neerufunktsiooniga patsientidel muutunud.

Eakad

Eakatel patsientidel (vanuses 71...80 eluaastat) ei ole esomeprasooli metabolism oluliselt muutunud.

Lapsed

Randomiseeritud avatud mitmerahvuselises korduvannuse uuringus manustati esomeprasooli üks kord ööpäevas 3-minutilise süstena 4 päeva jooksul. Uuringusse kaasati 59 lapsespatsienti vanuses 0...18 aastat, kellest 50 (7 last vanuses 1...5 aastat) jõudis uuringu lõpuni ja kellel hinnati esomeprasooli farmakokineetikat.

Alltoodud tabel kirjeldab esomeprasooli süsteemset ekspositsiooni 3-minutilise intravenoosse süste järel lastel ja tervetel täiskasvanud isikutel. Väärtused tabelis on geomeetrilised keskmised (vahemik). 20 mg annus manustati täiskasvanutele 30-minutilise infusioonina. $C_{ss, max}$ mõõdeti kõikides laste rühmades 5 minutit pärast annuse manustamist ja täiskasvanutel 7 minutit pärast 40 mg annuse manustamist ning täiskasvanutel infusiooni lõpetamisel 20 mg annuse manustamise korral.

Vanuserühm	Annuserühm	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	$C_{ss, \text{max}}$ ($\mu\text{mol/l}$)
0...1 kuud*	0,5 mg/kg (n = 6)	7,5 (4,5...20,5)	3,7 (2,7...5,8)
1...11 kuud*	1,0 mg/kg (n = 6)	10,5 (4,5...22,2)	8,7 (4,5...14,0)
1...5 aastat	10 mg (n = 7)	7,9 (2,9...16,6)	9,4 (4,4...17,2)
6...11 aastat	10 mg (n = 8)	6,9 (3,5...10,9)	5,6 (3,1...13,2)
	20 mg (n = 8)	14,4 (7,2...42,3)	8,8 (3,4...29,4)
	20 mg (n = 6)**	10,1 (7,2...13,7)	8,1 (3,4...29,4)
12...17 aastat	20 mg (n = 6)	8,1 (4,7...15,9)	7,1 (4,8...9,0)
	40 mg (n = 8)	17,6 (13,1...19,8)	10,5 (7,8...14,2)
Täiskasvanud	20 mg (n = 22)	5,1 (1,5...11,8)	3,9 (1,5...6,7)
	40 mg (n = 41)	12,6 (4,8...21,7)	8,5 (5,4...17,9)

* Patsient vanuserühmas 0...1 kuud defineeriti kui patsient korrigeeritud vanusega ≥ 32 täisnädalat ja < 44 täisnädalat, kus korrigeeritud vanus oli gestatsioonivanuse ja sünnijärgse vanuse summa täisnädalates. Patsient vanuserühmas 1...11 kuud oli korrigeeritud vanusega ≥ 44 täisnädalat.

** Kaks patsienti arvati välja, kellest 1 oli tõenäoliselt CYP2C19 aeglane metaboliseerija ja 1 sai samaaegset ravi CYP3A4 inhibiitoriga.

Mudelil põhinevad ennustused näitavad, et esomeprasooli 10-, 20-, ja 30-minutiliste infusioonide intravenoosse manustamise järel väheneb $C_{ss, \text{max}}$ vahemikus vastavalt 37...49%, 54...56% ja 61...72% kõigis vanuse- ja annuserühmades võrreldes 3-minutilise süstena manustatud annusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Farmakoloogilise ohutuse, korduvtoksilisuse, genotoksilisuse, kartsinogeensuse, reproduktsiooni ja arengutoksilisuse mittekliinilised uuringud ei ole näidanud kahjulikku toimet inimesele. Kõrvaltoimed, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid mida täheldati loomadel kliinilise ekspositsiooni sarnastes ekspositsioonitasemetes ja võivad olla kliiniliselt olulised, olid järgmised:

Rottidel ratseemilise seguga läbi viidud suukaudse kartsinogeensuse uuringutes on ilmnunud mao ECL-rakkude hüperplaasiat ja kartsinoide. Sellised toimed maole tulenevad püsivast tugevast hüpergastrineemiast sekundaarselt (maohappe tootmise vähenemise tagajärg) ja neid täheldatakse rottidel pärast pikaajalist ravi maohappe sekretsiooni pärssivate ravimitega. Esomeprasooli intravenoosse ravimivormiga läbi viidud mittekliinilises programmis ei saanud tõendeid veresooni ärritava toime kohta, kuid pärast subkutaanset (paravenooset) süstet märgati süstekohal kudede kerget põletikureaktsiooni (vt lõik 4.8).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Dinaatriumedetaat
Naatriumhüdroksiid (pH korrigeerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Infusioonilahuse pulber: 2 aastat

Kõlblikusaeg manustamiskõlblikuks muudetud/lahjendatud infusioonilahusel

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse stabiilsus:

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 12 tunni jooksul säilitamisel temperatuuril 25 °C, valguse eest kaitstult. Samuti on stabiilsus tõestatud 24 tunni jooksul säilitamisel temperatuuril 5 °C ±3 °C valguse eest kaitstult.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja –tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 5 °C ±3 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine/lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahuse säilitamistingimused vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Nexmezol on pakendatud 5ml värvitust klaasist viaalidesse, mille sisepinna hüdrofüütiline resistentsus vastab I klassile. Iga viaal on suletud kummist korgiga ja alumiiniumist/polüpropüleenist korgiga.

Pakendi suurused: 1, 5, 10 või 20 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb enne kasutamist tähelepanelikult kontrollida ja veenduda, et selles ei ole aineosakesi ning see ei ole muutnud värvust. Kasutada tohib ainult selget lahust. Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kui manustatakse 20 mg annus, tuleb kasutada ainult pool manustamiskõlblikuks muudetud lahusest. Kogu kasutamata jäänud lahus tuleb ära visata vastavalt kohalikele nõuetele.

Süste 40 mg

Süstelahuse (8 mg/ml) valmistamiseks lisatakse 40 mg esomeprasooli viaali 5 ml intravenoosseks kasutamiseks mõeldud 0,9%-list naatriumkloriidi lahust.

Manustamiskõlblikuks muudetud süstelahus on selge ja värvitu.

Infusioon 40 mg

Infusioonilahuse valmistamiseks lahustatakse 40 mg esomeprasooli ühe viaali sisu 100 ml-s intravenoosseks kasutamiseks mõeldud 0,9%-lises naatriumkloriidi lahuses.

Infusioon 80 mg

Infusioonilahuse valmistamiseks lahustatakse 40 mg esomeprasooli kahe viaali sisu 100 ml-s intravenoosseks kasutamiseks mõeldud 0,9%-lises naatriumkloriidi lahuses.

Manustamiskõlblikuks muudetud infusioonilahus on selge ja värvitu.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz d.d.

Verovskova 57

SI-1000 Ljubljana
Slovenia

8. MÜÜGILOA NUMBER

755911

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2011

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 14.09.2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Juuli 2017