

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

NEXIUM I.V., 40 mg süstelahuse pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal sisaldab kuivainena 42,5 mg esomeprasoolnaatriumi, mis vastab 40 mg esomeprasoolile. INN. Esomeprazolom.

Abiained vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahuse pulber.
Valge kuni valkjass pulber või poorne substants.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parenteraalse ravimvormi kasutamine on näidustatud juhul, kui suukaudne ravi ei ole võimalik:

- reflüksösofagiit
- gastroösofagealse reflukshaigusega seotud düspepsia ja ülihappesuse ravi.
- mittesteroidse põletikuvastase ravimi pikaajalise kasutamisega seotud maohaavandi ravi.
- mittesteroidse põletikuvastase ravimi pikaajalise kasutamisega seotud mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi profülaktika kõrge riskiga patsientidel.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi verejooksu retsidiivi vältimine pärast mao- või kaksteistsõrmikuhaavandi verejooksu endoskoopilist ravi.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Täiskasvanud

Antisekretoorne ravi, kui suukaudne ravi ei ole võimalik

Ravi kestus NEXIUM I.V. süstelahusega võib nimetatud näidustuse korral kesta kuni 10 päeva. Kui suukaudne ravi on võimalik ja sobilik, peab ravi NEXIUM I.V. süstelahusega lõpetama ja jätkama ravi suukaudselt.

Patsiente, kes ei ole võimelised manustama ravimit suu kaudu, ravitakse parenteraalselt manustatud 20...40 mg annusega üks kord päevas. Reflüksösofagiidiga patsientidele manustatakse 40 mg üks kord päevas. Reflukshaiguse sümptomaatilise ravi annus on 20 mg üks kord päevas. Üldjuhul on intravenoosse ravi kestus lühiajaline ning üleviimine suukaudsele ravile peab toimuma niipea kui võimalik.

Mittesteroidse põletikuvastase ravimi pikaajalise kasutamisega seotud maohaavandi ravi ning mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi profülaktika kõrge riskiga patsientidele manustatakse 20 mg üks kord päevas.

Mao- ja kaksteistsõrmikuhaavandi verejooksu retsidiivi vältimiseks

Pärast endoskoopilist ravi mao- või kaksteistsõrmikuhaavandi verejooksu korral tuleb manustada 80 mg boolusinfusioonina 30 minuti jooksul, millele järgneb veenisisene püsiinfusioon kiirusega 8 mg/h kolme päeva jooksul (72 h). Parenteraalsele ravile peab järgnema maohappesust langetav ravi.

Manustamisviis:*Süstelahus*40 mg

Pulbri lahustamisel valmistatud süstelahus manustatakse veenisisesse süstena vähemalt 3 minuti jooksul.

20 mg

Pool valmistatud süstelahusest manustatakse veenisisesse süstena vähemalt 3 minuti jooksul. Allesjäänud lahus tuleb hävitada.

*Infusioon*40 mg

Pulbri lahustamisel valmistatud süstelahus manustatakse veenisisesse infusioonina 10...30 minuti jooksul.

20 mg

Pool valmistatud süstelahusest manustatakse veenisisesse infusioonina 10...30 minuti jooksul. Allesjäänud lahus tuleb hävitada.

80 mg boolusannus

Valmistatud süstelahus manustatakse veenisisesse infusioonina 30 minuti jooksul.

Infusioon kiirusega 8 mg/h

Valmistatud süstelahus manustatakse veenisisesse infusioonina 71,5 tunni jooksul (arvutatud infusiooni kiirus 8 mg/h. Vt lõik 6.3).

Kasutamine lastel

NEXIUM I.V. ei ole soovitatav kasutada lastel väheste kliiniliste kogemuste tõttu.

Kasutamine neerupuudulikkusega patsientidel

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

Kasutamine maksapuudulikkusega patsientidel

GERD: Annuse kohandamine kerge kuni mõõduka raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientide ravis ei tohi ööpäevane maksimaalne annus ületada 20 mg (vt lõik 5.2).

Haavandi verejooks: Annuse kohandamine kerge kuni mõõduka raskusega maksafunktsiooni häirega patsientidel ei ole vajalik. Raske maksapuudulikkusega patsientide ravis võib esmasele 80 mg NEXIUM I.V. süstelahuse boolusannusele järgnev veenisisesne püsiinfusioon kiirusega 4 mg/h 71,5 tunni jooksul olla piisav (vt lõik 5.2).

Kasutamine eakatel patsientidel

Annuse kohandamine eakatel patsientidel ei ole vajalik.

4.3 Vastunäidustused

Teadaolev ülitundlikkus esomeprasooli, asendatud benzimidiasoolide või ravimi abiainete suhtes. Esomeprasooli koosmanustamine atasanaviiri ja nelfinaviiriga ei ole soovitatav (vt lõik 4.5).

4.4 Hoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maohaavandi kahtluse või esinemise puhul ja mis tahes muude hoiatavate nähtude ilmnemisel (nt märkimisväärne kehakaalu langus, korduv oksendamine, neelamisraskus, verikõha või veriroe), tuleb välistada selle pahaloomulise haiguse olemasolu, sest ravi NEXIUM I.V.-ga võib leevendada sümptomeid ja põhjustada kasvaja diagnoosimise hilinemise.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Esomeprasooli toime teiste ravimite farmakokineetikale:

Maosisaldise happelisuse vähenemine ravi ajal esomeprasooliga võib suurendada või vähendada teiste ravimite imendumist juhul, kui nende imendumine on seotud mao happelisusega. Sarnaselt antatsiidide või teiste happesekretsiooni pärssivate ravimitega väheneb esomeprasooli samaaegsel manustamisel ketokonasooli ja itrakonasooli imendumine.

On teada, et omeprasool omab koostoimet mõnede antiretroviraalsete ravimitega. Teatatud koostoimete kliiniline tähtsus ja toimemehhanism ei ole lõplikult selge. Maosisaldise happelisuse vähenemine võib muuta antiretroviraalse ravimi imendumist. Teiseks võimalikuks koostoimemehhanismiks on CYP219. Omeprasooliga koosmanustamisel on teatatud mõnede antiretroviraalsete ravimite, nagu atasanaviir ja nelfinaviir, seerumi taseme vähenemisest, mistõttu koosmanustamine ei ole soovitatav. Omeprasooli (40 mg üks kord ööpäevas) ja atasanaviiri/ritonaviiri (300 mg/100 mg) koosmanustamine tervetele vabatahtlikele tekitas atasanaviiri ekspositsiooni olulist langust (ligikaudu 75% järgmistes näitajates: AUC, C_{max} ja C_{min}). Atasanaviiri annuse tõstmine kuni 400 mg-le ei kompenseerinud omeprasooli mõju. Teiste antiretroviraalsete ravimite, näiteks sakvinaviiri puhul, on teatatud tõusnud seerumi tasemest. Lisaks on teada, et mõnede antiretroviraalsete ravimite seerumi tase ei muutu koosmanustamisel omeprasooliga. Omeprasooli ja esomeprasooli sarnaste farmakodünaamiliste toimete ja farmakokineetiliste omaduste tõttu ei ole esomeprasooli ja antiretroviraalsete ravimite, nagu atasanaviir ja nelfinaviir, koosmanustamine soovitatav.

Esomeprasool inhibeerib CYP2C19 isoensüümi, mille vahendusel ravim peamiselt metaboliseerub. Diasepaami ja 30 mg esomeprasooli samaaegsel manustamisel vähenes diasepaami CYP2C19 vahendusel toimuv puhastumus 45% võrra. Antud koostoime on vähese kliinilise tähtsusega. Samaaegsel fenütoiini ja 40 mg esomeprasooli manustamisel epilepsiat põdevatele isikutele suurenes fenütoiini plasmasisaldus 13% võrra, kusjuures annuse kohandamine ei olnud selles uuringus vajalik.

Kliinilise uuringu käigus 40 mg esomeprasooli samaaegsel manustamisel varfariiniga täheldati, et koagulatsiooniajad jäid lubatud vahemikku, vaatamata varfariini vähem tõhusa R-isomeeri plasmakontsentratsiooni vähesele tõusule. Siiski on suukaudse esomeprasooli kasutamisel samaaegselt varfariiniga üksikutel juhtudel täheldatud kliiniliselt olulist INR-väärtuste tõusu. Soovitatav on varfariini või teiste kumariini derivaatidega samaaegsel ravi alustamisel ning lõpetamisel jälgida INR-väärtuste muutust.

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%.

Tervetele vabatahtlikele samaaegsel tsisapriidi ja 40 mg esomeprasooli manustamisel suurenes viimase plasmakontsentratsiooni kõvera alune pindala (AUC) 32% ja eliminatsiooni poolväärtusaeg pikenes 31% võrra, kuid ei tekkinud tsisapriidi plasmakontsentratsiooni märkimisväärset suurenemist. Ainult tsisapriidi manustamisel täheldati vähest QT-intervalli pikenedamist, kuid tsisapriidi ja esomeprasooli koosmanustamisel intervalli edasist pikenedamist ei täheldatud.

Atasanaviiri ja esomeprasooli samaaegsel manustamisel võib väheneda atasanaviiri plasmakontsentratsioon.

Esomeprasool ei oma kliiniliselt olulist toimet amoksitsilliini või kinidiini farmakokineetikale.

Teiste ravimite toime esomeprasooli farmakokineetikale:

Esomeprasool metaboliseerub CYP2C19 ja CYP3A4 isoensüümide vahendusel. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP3A4 inhibiitori klaritromütsiini (500 mg kaks korda päevas) manustamisel esomeprasooli AUC kahekordistub. Samaaegsel esomeprasooli ja CYP2C19 ning CYP3A4 kombineeritud inhibiitori, nagu vorikonasool, manustamisel võib esomeprasooli ekspositsioon (AUC) enam kui kahekordistuda.

Esomeprasooli annuse kohandamine kummalgi juhul ei ole siiski vajalik.

4.6 Rasedus ja imetamine

NEXIUM I.V. kasutamise kohta raseduse ajal ei ole kliinilisi andmeid.

Loomkatsed ei näita ravimi otsest ega kaudset embrüo/loote arengut kahjustavat toimet. Ratseemilise seguga tehtud loomkatsetes ei leitud otsest ega kaudset kahjustavat toimet rasedusele, sünnitusele või postnataalsele arengule. Raseduse ajal tuleb ravimit kasutada siiski ettevaatusega.

Pole teada, kas esomeprasool eritub rinnapiima. Imetavate naistega pole kliinilisi uuringuid läbi viidud, mistõttu ei ole NEXIUM I.V. kasutamine rinnaga toitmise ajal soovitatav.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

NEXIUM I.V. ei oma märkimisväärset toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele.

4.8. Kõrvaltoimed

Esomeprasooli kliinilistes uuringutes ja/või tavakasutuses on täheldatud või kahtlustatud järgmiste kõrvaltoimete esinemist. Ükski kõrvaltoimetest ei ole teadaolevalt annusest sõltuv.

Esinemissagedus	Organsüsteemi klass	Kõrvaltoime
Sage (>1/100, <1/10)	<i>Närvisüsteemi häired</i>	Peavalu
	<i>Seedetrakti häired</i>	Kõhuvalu, kõhulahtisus, puhitus, iiveldus/oksendamine
	<i>Naha ja naha aluskoe kahjustused</i>	Süstekoha reaktsioonid*
Aeg-ajalt (>1/1000, <1/100)	<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Perifeerne turse
	<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Unetus
	<i>Närvisüsteemi häired</i>	Pearinglus, paresteesia, unisus
	<i>Kõrva ja labürindi kahjustused</i>	Peapööritus
	<i>Seedetrakti häired</i>	Suukuivus
	<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Maksa ensüümide aktiivsuse suurenemine
	<i>Naha ja naha aluskoe kahjustused</i>	Dermatiit, sügelus, lööve, urtikaaria
Harv (>1/10000, <1/1000)	<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Leukopeenia, trombotsütopeenia
	<i>Immuunsüsteemi häired</i>	Ülitundlikkusreaktsioonid nt angioödem, anafülaktiline reaktsioon/šokk
	<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüponatreemia
	<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Agiteeritus, segasus, depressioon
	<i>Närvisüsteemi häired</i>	Maitsetundlikkuse häired
	<i>Silma kahjustused</i>	Nägemise ähmastumine
	<i>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</i>	Bronhospasm

	<i>Seedetrakti häired</i>	Stomatiit, gastrointestinaalne kandidoos
	<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Hepatiit kollasusega või ilma
	<i>Naha ja naha aluskoe kahjustused</i>	Alopeetsia
	<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Artralgia, müalgia
	<i>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</i>	Halb enesetunne, suurenenud higistamine
Väga harv (<1/10000)	<i>Vere ja lümfisüsteemi häired</i>	Agranulotsütoos, pantsütopeenia
	<i>Psühhiaatrilised häired</i>	Agressiivsus, hallutsinatsioonid
	<i>Maksa ja sapiteede häired</i>	Maksapuudulikkus, entsefalopaatia eelneva maksakahjustusega patsientidel
	<i>Naha ja naha aluskoe kahjustused</i>	<i>Erythema multiforme</i> , Steven-Johnsoni sündroom, toksiline epidermolüüs (TEN)
	<i>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</i>	Lihasnõrkus
	<i>Neerude ja kuseteede häired</i>	Interstitsiaalne nefriit
	<i>Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired</i>	Günekomastia
	<i>Ainevahetus- ja toitumishäired</i>	Hüpomagneemia

*Süstekoha reaktsioone on peamiselt täheldatud kolmepäevases (72 h) kõrge annuse uuringus (vt lõik 5.3).

4.9 Üleannustamine

Tahtliku üleannustamise kohta puuduvad andmed. 280 mg annuse suukaudse manustamise järgselt ilmnesid seedetrakti nähud ja nõrkus. Ühekordsel 80 mg esomeprasooli suukaudsel ning 308 mg/24 h intravenoosel kasutamisel ohtlikke tagajärgi ei ilmnenud.

Spetsiifilist antidooti ravimile ei ole teada. Esomeprasool seondub ulatuslikult plasmavalkudega ega ole seetõttu dialüüsitav. Üleannustamise ravi on sümptomaatiline ja tuleb kasutada vastavaid organismi üldtoetavaid abinõusid.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: prootonpumba inhibiitorid,
ATC-kood: A02BC05.

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

Toimemehhanism

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

Toime maohappe sekretsioonile

Pärast viiepäevast suukaudset esomeprasooli manustamist annustes 20 mg ja 40 mg püsib gastroösofageaalse reflukshaigusega patsientidel maokeskkonna pH üle 4 keskmiselt vastavalt 13

tundi ja 17 tundi ööpäevas. Ravimi toime on sarnane sõltumata suukaudsest või intravenoosest manustamisest.

Kasutades plasmakontsentratsiooni asendusparameetrina *AUC*-d, on võimalik näha seost ravimi plasmakontsentratsiooni ja happesekretsiooni pärssiva toime vahel pärast esomeprasooli suukaudset manustamist.

80 mg esomeprasooli manustamisel tervetele isikutele boolusannuses veenisiseselt 30 minuti jooksul, millele järgnes püsiinfusioon kiirusega 8 mg/h 23,5 tunni jooksul, püsis maosisene pH üle 4 ja üle 6 keskmiselt vastavalt 21 tundi ja 11-13 tundi.

Happesekretsiooni inhibeerimise terapeutiline toime

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

Randomiseeritud topeltpimedas kontrollitud kliinilises uuringus osalenud endoskoopiliselt tõestatud peptilise haavandi verejooksuga, kirjeldatud kui Forrest Ia, Ib, IIa või IIb (vastavalt 9%, 43%, 38% ja 10%) rühma patsiendid randomiseeriti NEXIUM I.V. süstelahuse rühma (n=375) või platseeborühma (n=389). Endoskoopilise ravi järgselt manustati patsientidele 30-minutilise veenisese infusioonina kas 80 mg esomeprasooli, millele järgnes püsiinfusioon 8 mg/h või platseebot 72 tunni jooksul. Pärast esmast 72-tunnist perioodi said kõik patsiendid 40 mg suukaudset ravimit NEXIUM 27 päeva jooksul maohappesuse langetamiseks. Verejooks retsidiveerus 3 päeva jooksul 5,9%-l NEXIUM I.V. rühma patsientidest ning 10,3%-l platseeborühma patsientidest. 30. ravijärgsel päeval tekkis verejooksu retsidiiv vastavalt 7,7%-l ja 13,6%-l patsientidest.

Teised happesekretsiooni pärssimisega seotud toimed

Ravi ajal antisekretoorse preparaadiga suureneb seerumi gastriini hulk, vastusena vähenenud happetootmisele.

Mõnedel esomeprasooli suukaudselt pikaajaliselt kasutatavatest patsientidest on täheldatud ECL-rakkude arvu suurenemist, mis võib olla seotud gastriini seerumitaseme tõusuga.

Antisekretoorse preparaadi pikaajasel kasutamisel on täheldatud vähest maonäärmete tsüstide esinemissageduse suurenemist. Nimetatud muutus on happesekretsiooni pärssimise füsioloogiline tagajärg ning möödub tavaliselt pärast ravi lõpetamist.

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

Kliiniliste uuringute võrdlus

Viie rühmaga ristuuritingus võrreldi suukaudselt üks kord ööpäevas manustatud 40 mg esomeprasooli, 30 mg lansoprasooli, 20 mg omeprasooli, 40 mg pantoprasooli ja 20 mg rabeprasooli toimet 24 sümptomaatilise refluksahaigusega patsiendi maosisesele pH-le 24 tunni jooksul. Viiendal ravipäeval püsis mao pH üle 4,0 esomeprasooliga keskmiselt 15,3 tundi, rabeprasooliga 13,3 tundi, omeprasooliga 12,9 tundi, lansoprasooliga 12,7 tundi ja pantoprasooliga 11,2 tundi (esomeprasooli ja võrreldavate ravimite tulemuse erinevuse $p \leq 0,001$). Esomeprasooli kasutades oli teiste prootonpumba inhibiitoritega võrreldes statistiliselt oluliselt suurem nende patsientide osatähtsus, kelle maosisene pH oli üle 4,0 enam kui 12 tunni jooksul ($p < 0,05$).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

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

Metabolism ja eritumine

Esomeprasool metaboliseerub täielikult tsütokroom P450 süsteemi (CYP) vahendusel. Põhiosa esomeprasooli metabolismist sõltub isoensüümist CYP2C19-st, mis vastutab esomeprasooli hüdroksü- ja desmetüülmetaboliitide tekke eest. Ülejäänud sõltub teisest spetsiifilisest isoensüümist, CYP3A4-st, mis on vastutav esomeprasoolsulfooni, peamise plasmas leitud metaboliidi tekke eest.

Allpool toodud parameetrid peegeldavad peamiselt talitlusliku CYP2C19 isoensüümiga isikute, nn kiirete metaboliseerijate farmakokineetikat.

Plasma kogukliirens on ligikaudu 17 L/h pärast ühekordse annuse ja ligikaudu 9 L/h ravimi korduval manustamisel. Eliminatsiooni poolväärtusaeg pärast ravimi korduvat üks kord päevas manustamist on ligikaudu 1,3 tundi. Plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (*AUC*) suureneb esomeprasooli korduval manustamisel ning selle suurenemine on annusest sõltuv (tekib mittelinearne annuse-*AUC* suhte suurenemine). Selline *AUC* muutus on seotud esmase maksapassaazi käigus toimuva metabolismi aeglustumise ja seega süsteemse kliirensi vähenemisega, mille põhjuseks on ensüüm CYP2C19 aktiivsuse pärssimine esomeprasooli ja/või tema sulfoonmetaboliidi poolt. Esomeprasool elimineerub plasmas täielikult ega kumuleeru pikaajalisel manustamisel üks kord päevas.

40 mg korduvate annuste manustamise järgselt veenisest süstetena on keskmine tipmine plasmakontsentratsioon ligikaudu 13,6 µmol/l. Keskmine tipmine plasmakontsentratsioon pärast vastavaid suukaudseid annuseid on ligikaudu 4,6 µmol/l. Võrreldes suukaudse manustamisega tekib pärast veenisest manustamist suhteliselt väiksem tõus (ligikaudu 30% ulatuses). Pärast 30-minutilise esomeprasooli infusiooni veenisest manustamist (annuses 40 mg, 80 mg või 120 mg), millele järgneb 23,5-tunnine püsiinfusioon (4 mg/h või 8 mg/h), tekkiv plasmakontsentratsioon on lineaarses sõltuvuses annusest.

Esomeprasooli põhimetaboliidid ei oma toimet maohappe sekretsioonile. Ligikaudu 80% suukaudselt manustatud annusest eritub uriini kaudu metaboliitidena, ülejäänud väljaheitega. Muutumatu kujul on toimeainet uriinist leitud vähem kui 1% manustatud annusest.

Spetsiaalsed patsientide populatsioonid

Ligikaudu 3%-l populatsioonist puudub talitluslik ensüüm CYP2C19 ja neid nimetatakse aeglasteks metaboliseerijateks. Sellistel inimestel metaboliseerub esomeprasool tõenäoliselt CYP3A4 vahendusel. Pärast 40 mg esomeprasooli korduvat manustamist üks kord päevas oli aeglastel metaboliseerijatel ravimi keskmine plasma kontsentratsioonikõvera alune pindala (*AUC*) ligikaudu 100% kõrgem kui funktsioneeriva CYP2C19 ensüümiga isikutel (kiiretel metaboliseerijatel). Keskmine plasmakontsentratsioon suurenes umbes 60%. Sarnaseid erinevusi on täheldatud ka esomeprasooli veeni manustamisel.

Nimetatud iseärasused ei mõjuta siiski esomeprasooli annustamisskeemi.

Eakatel inimestel (71...80-aastastel) ei erine esomeprasooli metabolism märkimisväärselt teistest inimestest.

Pärast esomeprasooli ühekordset suukaudset manustamist annuses 40 mg on naistel keskmine plasmakontsentratsioonikõvera alune pindala 30% suurem kui meestel. Korduval manustamisel üks kord päevas soolisi erinevusi ei ole täheldatud. Analoogeid erinevusi on täheldatud ka intravenoosel manustamisel. Ka need andmed ei mõjuta esomeprasooli annustamisskeemi.

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

Keskmise ja mõõduka raskusega maksatalitluse häirega patsientidel võib esomeprasooli metabolism olla aeglustunud. Raskekujulise maksapuudulikkusega patsientidel on esomeprasooli *AUC* kahekordistunud. Seetõttu ei tohi GERD diagnoosiga raskekujulise maksapuudulikkusega patsientidel

ületada esomeprasooli ööpäevast annust 20 mg. Raske maksapuudulikkusega patsientide ravis võib esmasele 80 mg NEXIUM I.V. süstelahuse boolusannusele järgnev veenisisene püsiinfusioon kiirusega 4 mg/h 71,5 tunni jooksul olla piisav (vt lõik 5.2). Üks kord päevas annustamisel ei ilmne esomeprasooli ega tema peamiste metaboliitide kuhjumise tunnused.

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Prekliinilised uuringute tulemused, mis saadi üksik- ja korduvannustamisega teostatud toksilisuse, embrüo-loote toksilisuse ja mutageensuse tavauuringutes, erilisele ohule inimesele ei viita.

Esomeprasooli suukaudsel, korduvannustamisega veenisesel manustamisel täheldati katseloomadel vähest ja peamiselt mõõdukat toimet. Väga suured veenisesed annused vallandasid ägeda mürgistuse nähte, mis seisnesid üksikutes, mitteiseloomulikes ja lühiajalise kestusega kesknärvisüsteemi sümptomites. Need toimed on seotud pigem esomeprasooli maksimaalse plasmakontsentratsiooni (C_{max}) suuruse kui plasma kontsentratsioonikõvera aluse pindalaga (AUC).

Võrreldes C_{max} tulemusi, mis saadi inimestel 40 mg esomeprasooli süstimisel 3 minuti vältel ja loomadel ägeda mürgistuse nähte põhjustanud plasmakontsentratsioone ilmnes oluline ohutusvaru (vähemalt 6-kordne vahe üld- ja 20-kordne plasmavalkudega seondumata toimeaine plasmakontsentratsiooni vahe).

Rottidel ratseemilise seguga teostatud pikaajalistes kartsinogeensuuringutes täheldati ECL-rakkude hüperplaasiat ja kartsinoidide teket maos. Sellised toimed olid ilmselt seotud maohappe produktsiooni vähenemise tõttu tekkinud väljendunud sekundaarse hüpergastrineemiaga, mis ilmnes rottidel pärast pikaajalist ravi maohappe produktsiooni pärssivate ravimitega.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Iga viaal sisaldab 1,5 mg dinaatriumedetaati ja naatriumhüdroksiidi vastavalt pH reguleerimiseks vajalikule hulgal.

6.2 Sobimatus

Süstelahus:

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

6.3 Kõlblikkusaeg

Süstelahuse pulber:

3 aastat.

Süstelahus:

Kasutusvalmis lahuse keemiline ja füüsikaline stabiilsus on tagatud temperatuuril kuni 30 °C 12 tundi. Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks kasutada vahetult pärast süstelahuse valmistamist.

6.4 Säilitamise eritingimused

Viaalid:

Hoida originaalpakendis, valguse ees kaitstult.

Viaale on lubatud hoida normaalse päevavalguse käes ilma karbita kuni 24 tundi.

Hoida temperatuuril kuni 30 °C.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

5 ml viaal värvitust boorsilikaat-klaasist (tüüp I). Lateksivabast bromobutüülkummist valmistatud kork, kaetud alumiiniumkattega ning ärarebitava plastikust kilega.

Viaal N1; N10

6.6 Kasutamise- ja käsitsemisjuhend

Pulber süstelahuse valmistamiseks

Kasutusvalmis süstelahust tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida, avastamaks võimaliku saaste või värvimuutuse esinemist.

Kasutada tohib ainult selget lahust.

Ravim on ette nähtud ühekordseks kasutamiseks.

20 mg annuse manustamiseks kasutatakse vaid pool valmistatud süstelahusest.

Kasutamata lahus tuleb hävitada vastavalt kohalikele seadustele.

Süstelahus

Süstelahuse valmistamiseks lisatakse viaalis paiknevale esomeprasooli kuivainele 5 ml naatriumkloriidi 9 mg/ml lahust intravenoosseks kasutamiseks.

Kasutusvalmis süstelahus on selge ning värvitu kuni õrnalt kollaka värvusega.

Infusioon

Infusioonilahuse valmistamiseks lahustatakse ühe esomeprasooli kuivainet sisaldava viaali sisu 100 ml-s naatriumkloriidi 9 mg/ml lahuses intravenoosseks kasutamiseks.

Kasutusvalmis süstelahus on selge ning värvitu kuni õrnalt kollaka värvusega.

80 mg infusioon

Infusioonilahuse valmistamiseks lahustatakse kahe esomeprasooli 40 mg kuivainet sisaldava viaali sisu kuni 100 ml-s naatriumkloriidi 9 mg/ml lahuses veenisiseseks kasutamiseks.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

AstraZeneca AB
S-151 85 Södertälje
Rootsi

8. MÜÜGILOA NUMBER

NEXIUM I.V., 40 mg süstelahuse pulber : 480405

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

26.08.2005

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud aprillis 2010