**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**1*.* ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Helides 20 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά

Helides 40 mg γαστροανθεκτικά καψάκια, σκληρά

**2*.* ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε καψάκιο περιέχει 20 mg εσομεπραζόλης (ως διένυδρο μαγνήσιο).

Έκδοχο: κάθε καψάκιο περιέχει 8,05 mg σακχαρόζης, 1,85 μικρογραμμάρια methyl-p-hydroxybenzoate (E218) και 0,56 μικρογραμμάρια propyl-p-hydroxybenzoate (E216).

Κάθε καψάκιο περιέχει 40 mg εσομεπραζόλης (ως διένυδρο μαγνήσιο).

Έκδοχο: κάθε καψάκιο περιέχει 16,09 mg σακχαρόζης, 3,65 μικρογραμμάρια methyl-p-hydroxybenzoate (E218) και 1,1 μικρογραμμάρια propyl-p-hydroxybenzoate (E216).

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

**3*.* ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Γαστροανθεκτικό καψάκιο, σκληρό

Καψάκιο με αδιαφανές κίτρινο κάλυμμα και αδιαφανές λευκό κύριο μέρος, με χαραγμένη την ένδειξη «20 mg» με μαύρο χρώμα στο κάλυμμα, καθώς και στο κύριο μέρος. Το καψάκιο περιέχει υπόλευκα έως γκρι σφαιρικά μικροκοκκία.

Καψάκιο με αδιαφανές κίτρινο κάλυμμα και αδιαφανές λευκό κύριο μέρος, με χαραγμένη την ένδειξη «40 mg» με μαύρο χρώμα στο κάλυμμα, καθώς και στο κύριο μέρος. Το καψάκιο περιέχει υπόλευκα έως γκρι σφαιρικά μικροκοκκία.

**4*.* ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1Θεραπευτικές ενδείξεις**

Τα καψάκια Helides ενδείκνυνται για:

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)

- θεραπεία της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση

- μακροχρόνια αντιμετώπιση ασθενών με επουλωμένη οισοφαγίτιδα ώστε να προληφθεί η υποτροπή

- συμπτωματική θεραπεία γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ)

Σε συνδυασμό με κατάλληλα αντιβακτηριακά θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του *Helicobacter pylori* και

- επούλωση του έλκους δωδεκαδακτύλου που σχετίζεται με *Helicobacter pylori* και

- πρόληψη της υποτροπής πεπτικών ελκών σε ασθενείς με έλκη που σχετίζονται με *Helicobacter pylori*

Ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται συνεχιζόμενη αγωγή με ΜΣΑΦ

Επούλωση γαστρικών ελκών που σχετίζονται με αγωγή με ΜΣΑΦ.

Πρόληψη των γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με αγωγή με ΜΣΑΦ, σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο.

Παρατεταμένη θεραπεία μετά την αποτροπή της επανεμφάνισης πεπτικών ελκών με χρήση ενδοφλέβιων φαρμάκων.

Θεραπεία συνδρόμου Zollinger Ellison

**4.2Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Τα καψάκια θα πρέπει να καταπίνονται ολόκληρα με υγρά. Τα καψάκια δεν θα πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται.

Για τους ασθενείς που έχουν δυσκολία στην κατάποση, τα καψάκια μπορούν να ανοιχτούν και το περιεχόμενό τους να διασπαρεί σε μισό ποτήρι μη ανθρακούχου νερού. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται άλλα υγρά καθώς η εντερική επικάλυψη είναι δυνατόν να διαλυθεί. Αναμείξτε και καταπιείτε το υγρό με τα σφαιρίδια αμέσως ή εντός 30 λεπτών. Εκπλύνετε το ποτήρι με μισό ποτήρι νερό και πιείτε το. Τα σφαιρίδια δεν πρέπει να μασώνται ή να συνθλίβονται.

Για τους ασθενείς που δεν μπορούν να καταπιούν, το περιεχόμενο των καψακίων μπορεί να διασπαρεί σε μη ανθρακούχο νερό και να χορηγηθεί μέσω γαστρικού σωλήνα. Είναι σημαντικό να ελέγχεται προσεκτικά η καταλληλότητα της επιλεγμένης σύριγγας και σωλήνα. Για τις οδηγίες παρασκευής και χορήγησης, βλ. παράγραφο 6.6.

Ενήλικες και έφηβοι από την ηλικία των 12 ετών

*Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ)*

- θεραπεία της διαβρωτικής οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση

40 mg μία φορά την ημέρα επί 4 εβδομάδες.

Συνιστάται θεραπεία για επιπλέον 4 εβδομάδες για ασθενείς στους οποίους δεν έχει επουλωθεί η οισοφαγίτιδα ή οι οποίοι έχουν επίμονα συμπτώματα.

- μακροχρόνια αντιμετώπιση ασθενών με επουλωμένη οισοφαγίτιδα ώστε να προληφθεί η υποτροπή

20 mg μία φορά την ημέρα.

- συμπτωματική θεραπεία γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης (ΓΟΠ)

20 mg μία φορά την ημέρα σε ασθενείς χωρίς οισοφαγίτιδα. Εάν δεν έχει επιτευχθεί ο έλεγχος των συμπτωμάτων μετά από 4 εβδομάδες, ο ασθενής θα πρέπει να διερευνηθεί περαιτέρω. Όταν υποχωρήσουν τα συμπτώματα, ο επακόλουθος έλεγχος των συμπτωμάτων μπορεί να επιτευχθεί με χρήση 20 mg μία φορά την ημέρα. Σε ενήλικες, μπορεί να χρησιμοποιηθεί ένα σχήμα κατ’ επίκληση, με λήψη 20 mg μία φορά την ημέρα, όταν απαιτείται. Σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ΜΣΑΦ, οι οποίοι διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών, δεν συνιστάται ο επακόλουθος έλεγχος συμπτωμάτων με σχήμα κατ’ επίκληση.

Ενήλικες

*Σε συνδυασμό με κατάλληλα αντιβακτηριακά θεραπευτικά σχήματα για την εκρίζωση του Helicobacter pylori και*

*-* επούλωση του έλκους δωδεκαδακτύλου που σχετίζεται με *Helicobacter pylori* και

*-* πρόληψη της υποτροπής πεπτικών ελκών σε ασθενείς με έλκη που σχετίζονται με *Helicobacter pylori.*

20 mg Helides σε συνδυασμό με 1 g αμοξυκιλλίνης και 500 mg κλαριθρομυκίνης, όλα δύο φορές την ημέρα επί 7 ημέρες.

*Ασθενείς οι οποίοι χρειάζονται συνεχιζόμενη αγωγή με ΜΣΑΦ*

Επούλωση γαστρικών ελκών που σχετίζονται με αγωγή με ΜΣΑΦ: Η συνηθισμένη δόση είναι 20 mg μία φορά την ημέρα. Η διάρκεια της θεραπείας είναι 4-8 εβδομάδες.

Πρόληψη των γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με αγωγή με ΜΣΑΦ, σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο: 20 mg μία φορά την ημέρα.

*Παρατεταμένη θεραπεία μετά την αποτροπή της επανεμφάνισης πεπτικών ελκών με χρήση ενδοφλέβιων φαρμάκων.*

40 mg μία φορά την ημέρα επί 4 εβδομάδες μετά την αποτροπή της επανεμφάνισης πεπτικών ελκών με χρήση ενδοφλέβιων φαρμάκων.

*Θεραπεία συνδρόμου Zollinger Ellison*

Η συνιστώμενη αρχική δοσολογία είναι 40 mg Helides δύο φορές την ημέρα. Η δοσολογία θα πρέπει στη συνέχεια να προσαρμόζεται στο άτομο και η θεραπεία να συνεχίζεται για όσο διάστημα ενδείκνυται κλινικά. Με βάση τα διαθέσιμα κλινικά δεδομένα, η πλειονότητα των ασθενών μπορούν να ελεγχθούν με δόσεις μεταξύ 80 έως 160 mg εσομεπραζόλης ημερησίως. Με δόσεις υψηλότερες από 80 mg ημερησίως, η δόση θα πρέπει να διαιρείται και να δίνεται δύο φορές την ημέρα.

Παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών

Το Helides δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά μικρότερα από 12 ετών εφόσον δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία. Λόγω περιορισμένης εμπειρίας σε ασθενείς με βαριάς μορφής νεφρική ανεπάρκεια, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε θεραπεία με προσοχή. (Βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Για τους ασθενείς με βαριάς μορφής ηπατική δυσλειτουργία, δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση μιας μέγιστης δόσης ίσης με 20 mg Helides. (Βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή δόσης στους ηλικιωμένους.

**4.3Αντενδείξεις**

Γνωστή υπερευαισθησία σε εσομεπραζόλη, υποκαταστημένες βενζιμιδαζόλες ή σε οποιοδήποτε άλλο συστατικό του ιδιοσκευάσματος.

Η εσομεπραζόλη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται ταυτόχρονα με νελφιναβίρη (βλ. παράγραφο 4.5).

**4.4Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

Παρουσία οποιουδήποτε ανησυχητικού συμπτώματος (π.χ. σημαντική, μη σκόπιμη απώλεια βάρους, υποτροπιάζοντες έμετοι, δυσφαγία, αιματέμεση ή μέλαινες κενώσεις) και όταν υπάρχει υποψία ή παρουσία γαστρικού έλκους, θα πρέπει να αποκλειστεί η κακοήθεια, καθώς η θεραπεία με εσομεπραζόλη ενδέχεται να ανακουφίσει τα συμπτώματα και να καθυστερήσει τη διάγνωση.

Οι ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία (ειδικά εκείνοι οι οποίοι λαμβάνουν θεραπεία για περισσότερο από ένα έτος) θα πρέπει να παραμένουν υπό στενή παρακολούθηση.

Οι ασθενείς σε θεραπεία κατ’ επίκληση θα πρέπει να λάβουν οδηγίες ώστε να έρχονται σε επαφή με τον ιατρό τους εάν αλλάξει ο χαρακτήρας των συμπτωμάτων τους. Κατά τη συνταγογράφηση εσομεπραζόλης για θεραπεία κατ’ επίκληση, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο συμμετοχής της σε αλληλεπιδράσεις με άλλες φαρμακευτικές ουσίες, λόγω των κυμαινόμενων συγκεντρώσεων της εσομεπραζόλης στο πλάσμα. (βλ. παράγραφο 4.5).

Κατά τη συνταγογράφηση εσομεπραζόλης για την εκρίζωση του *Helicobacter pylori* θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο πιθανών φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων για όλα τα επιμέρους στοιχεία της τριπλής αγωγής. Η κλαριθρομυκίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του κυτοχρώματος CYP3A4 και, επομένως, θα πρέπει να εξετάζονται οι αντενδείξεις και οι αλληλεπιδράσεις για την κλαριθρομυκίνη όταν χρησιμοποιείται η τριπλή αγωγή σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος CYP3A4, όπως η σισαπρίδη.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σακχαρόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκειας σακχαράσης-ισομαλτάσης δεν θα πρέπει να λαμβάνουν αυτό το φάρμακο.

Αυτό το προϊόν περιέχει παραϋδροξυβενζοϊκά, τα οποία ενδέχεται να προκαλέσουν αλλεργικές αντιδράσεις (πιθανώς καθυστερημένες).

Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων ενδέχεται να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από σαλμονέλα και καμπυλοβακτηρίδιο (βλ. παράγραφο 5.1).

Η συγχορήγηση εσομεπραζόλης με αταζαναβίρη δεν συνιστάται (βλ. παράγραφο 4.5). Εάν κριθεί αναπόφευκτος ο συνδυασμός αταζαναβίρης με αναστολέα αντλίας πρωτονίων, συνιστάται στενή κλινική παρακολούθηση σε συνδυασμό με αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης σε 400 mg με 100 mg ριτοναβίρης. Η δόση της εσομεπραζόλης δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τα 20 mg.

Η εσομεπραζόλη είναι ένας αναστολέας του CYP2C19. Κατά την έναρξη ή τη λήξη της αγωγής με εσομεπραζόλη, θα πρέπει να εξετάζεται η πιθανότητα αλληλεπιδράσεων με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C19. Μια αλληλεπίδραση παρατηρείται μεταξύ της κλοπιδογρέλης και της ομεπραζόλης (βλ. παράγραφο 4.5). Η κλινική συσχέτιση της αλληλεπίδρασης αυτής είναι ανεξακρίβωτη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση εσομεπραζόλης και κλοπιδογρέλης θα πρέπει να αποθαρρύνεται.

*Επίδραση σε εργαστηριακές εξετάσεις*

Αυξημένα επίπεδα CgA ενδέχεται να παρατηρηθούν σε κλινικές εξετάσεις για νευρο-ενδοκρινείς όγκους. Για να αποφευχθεί η επίδραση αυτή, η αγωγή εσομεπραζόλης θα πρέπει προσωρινά να διακοπεί για τουλάχιστον πέντε ημέρες πριν τις μετρήσεις του CgA.

Η εσομεπραζόλη, όπως όλα τα φάρμακα που αποκλείουν τα οξέα, πιθανώς να μειώσει την απορρόφηση της βιταμίνης Β12 (κυανοκοβαλαμίνη) λόγω ύπο- ή αχλωρυδρίας. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε ασθενείς με μειωμένες σωματικές αποθήκες ή με παράγοντες κινδύνου για μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης Β12 σε μακροχρόνια θεραπεία.

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Επιδράσεις της εσομεπραζόλης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων

*Φαρμακευτικά προϊόντα με απορρόφηση που εξαρτάται από το pH*

Η μειωμένη ενδογαστρική οξύτητα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εσομεπραζόλη ενδέχεται να αυξήσει ή να μειώσει την απορρόφηση φαρμάκων εάν επηρεαστεί ο μηχανισμός απορρόφησης από τη γαστρική οξύτητα. Όπως και με τη χρήση άλλων αναστολέων της έκκρισης οξέος ή αντιόξινων, η απορρόφηση κετοκοναζόλης και ιτρακοναζόλης μπορεί να μειωθεί και η απορρόφηση της διγοξίνης μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εσομεπραζόλη. Η ταυτόχρονη αγωγή με ομεπραζόλη (20 mg ημερησίως) και διγοξίνη σε υγιή άτομα αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης κατά 10% (έως 30% σε δύο από τα δέκα άτομα). Τοξικότητα από τη διγοξίνη έχει σπάνια αναφερθεί.

Ωστόσο, προσοχή πρέπει να δίνεται όταν η εσομεπραζόλη δίνεται σε υψηλές δόσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς. Η θεραπευτική φαρμακευτική παρακολούθηση της διγοξίνης θα πρέπει τότε να ενισχύεται.

Η ομεπραζόλη έχει αναφερθεί ότι αλληλεπιδρά με κάποιους αναστολείς πρωτεασών. Η κλινική σημασία και οι μηχανισμοί πίσω από αυτές τις αναφερόμενες αλληλεπιδράσεις δεν είναι πάντοτε γνωστοί. Το αυξημένο γαστρικό pH κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ομεπραζόλη ενδέχεται να μεταβάλλει την απορρόφηση των αναστολέων πρωτεασών. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης είναι μέσω της αναστολής του κυτοχρώματος CYP 2C19. Για την αταζαναβίρη και τη νελφιναβίρη, έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα στον ορό όταν συγχορηγούνται με ομεπραζόλη και η ταυτόχρονη χορήγηση δεν συνιστάται. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (40 mg μία φορά την ημέρα) με 300 mg αταζαναβίρης/100 mg ριτοναβίρης σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε σημαντική μείωση της έκθεσης σε αταζαναβίρη (μείωση περίπου 75% σε AUC, Cmax και Cmin). Η αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης σε 400 mg δεν αντιστάθμισε την επίδραση της ομεπραζόλης στην έκθεση σε αταζαναβίρη. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (20 mg κάθε ημέρα) με 400 mg αταζαναβίρης/100 mg ριτοναβίρης σε υγιείς εθελοντές οδήγησε σε μείωση κατά περίπου 30% στη έκθεση σε αταζαναβίρη συγκριτικά με την έκθεση που παρατηρείται με τη δόση 300 mg αταζαναβίρης/100 mg ριτοναβίρης κάθε ημέρα χωρίς λήψη 20 mg ομεπραζόλης κάθε ημέρα. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (40 mg κάθε ημέρα) μείωσε τη μέση τιμή AUC, Cmax και Cmin της νελφιναβίρης κατά 36‑39 % και τη μέση τιμή AUC, Cmax και Cmin για τον φαρμακολογικά δραστικό μεταβολίτη M8 μειώθηκε κατά 75‑92%. Για τη σακιναβίρη (με συνοδό ριτοναβίρη), έχουν αναφερθεί αυξημένα επίπεδα στον ορό (80‑100%) κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας με ομεπραζόλη (40 mg κάθε ημέρα). Η θεραπεία με 20 mg ομεπραζόλης κάθε ημέρα δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση σε δαρουναβίρη (με συνοδό ριτοναβίρη) και σε αμπρεναβίρη (με συνοδό ριτοναβίρη). Η θεραπεία με 20 mg εσομεπραζόλης κάθε ημέρα δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση σε αμπρεναβίρη (με και χωρίς συνοδό ριτοναβίρη). Η θεραπεία με 40 mg ομεπραζόλης κάθε ημέρα δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση σε λοπιναβίρη (με και χωρίς συνοδό ριτοναβίρη). Λόγω των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών επιδράσεων και των φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της ομεπραζόλης και της εσομεπραζόλης, η ταυτόχρονη χορήγηση εσομεπραζόλης με αταζαναβίρη δεν συνιστάται και η ταυτόχρονη χορήγηση με εσομεπραζόλη και νελφιναβίρη αντενδείκνυται.

*Φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του κυτοχρώματος CYP2C19*

Η εσομεπραζόλη αναστέλλει το κυτόχρωμα CYP2C19, το κύριο ένζυμο μεταβολισμού της εσομεπραζόλης. Επομένως, όταν η εσομεπραζόλη συνδυάζεται με φάρμακα που μεταβολίζονται από το κυτόχρωμα CYP2C19, όπως η διαζεπάμη, η σιταλοπράμη, η ιμιπραμίνη, η κλομιπραμίνη, η φαινυτοΐνη κ.λπ., οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμάκων στο πλάσμα ενδέχεται να αυξηθούν και θα μπορούσε να χρειαστεί μείωση της δόσης. Αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ειδικά όταν συνταγογραφείται η εσομεπραζόλη για αγωγή κατ’ επίκληση. Η ταυτόχρονη χορήγηση 30 mg εσομεπραζόλης οδήγησε σε μείωση κατά 45% στην κάθαρση της διαζεπάμης που είναι υπόστρωμα του κυτοχρώματος CYP2C19. Η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης οδήγησε σε αύξηση κατά 13% στα ελάχιστα επίπεδα πλάσματος της φαινυτοΐνης σε επιληπτικούς ασθενείς. Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα όταν εισάγεται ή αποσύρεται η θεραπεία με εσομεπραζόλη. Η ομεπραζόλη (40 mg μία φορά την ημέρα) αύξησε τη Cmax και το AUCτ της βορικοναζόλης (υπόστρωμα κυτοχρώματος CYP2C19) κατά 15% και 41%, αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν θεραπεία με βαρφαρίνη σε μια κλινική δοκιμή έδειξε ότι οι χρόνοι πήξης βρίσκονταν εντός του αποδεκτού εύρους. Ωστόσο, μετά την κυκλοφορία στην αγορά, έχουν αναφερθεί λίγες μεμονωμένες περιπτώσεις αυξημένου INR κλινικής σημασίας κατά τη διάρκεια της ταυτόχρονης θεραπείας. Συνιστάται παρακολούθηση κατά την έναρξη και τη λήξη ταυτόχρονης θεραπείας με εσομεπραζόλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με βαρφαρίνη ή άλλα παράγωγα κουμαρίνης.

Σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης οδήγησε σε αύξηση κατά 32% στο εμβαδό κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου (AUC) και παράταση κατά 31% του χρόνου ημίσειας ζωής αποβολής (t1/2) αλλά καμία σημαντική αύξηση στα μέγιστα επίπεδα σισαπρίδης στο πλάσμα. Η ελαφριά παράταση του διαστήματος QTc που παρατηρήθηκε μετά τη μεμονωμένη χορήγηση σισαπρίδης, δεν παρατάθηκε περαιτέρω κατά τη χορήγηση σισαπρίδης σε συνδυασμό με εσομεπραζόλη (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Η εσομεπραζόλη έχει φανεί ότι δεν έχει κλινικά σχετικές επιδράσεις στη φαρμακοκινητική της αμοξυκιλλίνης και της κινιδίνης.

Μελέτες που αξιολόγησαν την ταυτόχρονη χορήγηση της εσομεπραζόλης και της ναπροξένης ή της ροφεκοξίμπης δεν αναγνώρισαν τυχόν κλινικά σχετικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιων μελετών.

Σε μια διασταυρούμενη κλινική μελέτη, η κλοπιδογρέλη (300 mg δόση φόρτισης που ακολουθήθηκε από 75 mg/ημέρα) μόνη και μαζί με την ομεπραζόλη (80 mg την ίδια ώρα όπως η κλοπιδογρέλη) χορηγήθηκαν για 5 ημέρες. Η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης μειώθηκε κατά 46% (Ημέρα 1) και 42% (Ημέρα 5) όταν η κλοπιδογρέλη και η ομεπραζόλη χορηγήθηκαν μαζί. Η μέση αναστολή της συσσώρευσης αιμοπεταλίων (IPA) μειώθηκε κατά 47% (24 ώρες) και 30% (Ημέρα 5) όταν η κλοπιδογρέλη και η ομεπραζόλη χορηγήθηκαν μαζί. Σε μια άλλη μελέτη, καταδείχθηκε ότι η χορήγηση κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης σε διαφορετικές ώρες δεν απέτρεψε την αλληλεπίδρασή τους που πιθανά προκαλείται από την ανασταλτική δράση της ομεπραζόλης στο CYP2C19. Αντιφατικά δεδομένα έχουν αναφερθεί για τις κλινικές επιπτώσεις αυτής της ΦΚ/ΦΔ αλληλεπίδρασης αναφορικά με μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα από μελέτες παρατήρησης και κλινικές μελέτες.

Επιδράσεις άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της εσομεπραζόλης

Η εσομεπραζόλη μεταβολίζεται μέσω των κυτοχρωμάτων CYP2C19 και CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση εσομεπραζόλης και ενός αναστολέα του κυτοχρώματος CYP3A4, της κλαριθρομυκίνης (500 mg δύο φορές την ημέρα), οδήγησε σε διπλασιασμό της έκθεσης (AUC) στην εσομεπραζόλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση εσομεπραζόλης και ενός συνδυαστικού αναστολέα των κυτοχρωμάτων CYP2C19 και CYP3A4 ενδέχεται να οδηγήσει σε περισσότερο από διπλασιασμό της έκθεσης στην εσομεπραζόλη. Η βορικοναζόλη, που είναι αναστολέας των κυτοχρωμάτων CYP2C19 και CYP3A4, αύξησε το AUCτ της ομεπραζόλης κατά 280%. Δεν απαιτείται τακτικά προσαρμογή δόσης της εσομεπραζόλης σε οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις. Ωστόσο, θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο προσαρμογής δόσης σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία και εάν υπάρχει ένδειξη μακροχρόνιας θεραπείας.

Φάρμακα που είναι γνωστό ότι επάγουν το CYP2C19 ή το CYP3A4 ή και τα δύο (όπως η ριφαμπικίνη και το βότανο St. John) ενδέχεται να οδηγήσουν σε μείωση των επιπέδων εσομεπραζόλης στον ορό αυξάνοντας το μεταβολισμό της εσομεπραζόλης.

**4.6Κύηση και γαλουχία**

Για την εσομεπραζόλη, τα κλινικά δεδομένα σχετικά με τις κυήσεις που έχουν εκτεθεί σε αυτήν είναι ανεπαρκή. Με το ρακεμικό μείγμα, την ομεπραζόλη, τα δεδομένα σε μεγαλύτερο αριθμό εκτιθέμενων κυήσεων από επιδημιολογικές μελέτες υποδεικνύουν ότι δεν υπάρχει δυπλαστική ή εμβρυοτοξική επίδραση. Μελέτες σε ζώα με την εσομεπραζόλη δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την ανάπτυξη του εμβρύου/κυήματος. Μελέτες σε ζώα με το ρακεμικό μείγμα δεν υποδεικνύουν άμεσες ή έμμεσες επιβλαβείς επιδράσεις όσον αφορά την κύηση, τον τοκετό ή τη μεταγεννητική ανάπτυξη. Θα πρέπει να δίνεται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε έγκυες γυναίκες.

Δεν είναι γνωστό εάν η εσομεπραζόλη εκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε θηλάζουσες γυναίκες. Επομένως, το Helides δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

**4.7Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών**

Δεν έχει παρατηρηθεί καμία επίδραση.

**4.8Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Έχουν αναγνωριστεί ή πιθανολογηθεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο φάρμακο στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών για την εσομεπραζόλη και μετά την κυκλοφορία στην αγορά. Καμία από αυτές δεν αποδείχτηκε ότι σχετίζεται με τη δόση. Οι αντιδράσεις ταξινομούνται σύμφωνα με τη συχνότητα [πολύ συχνές >1/10, συχνές ≥1/100 έως <1/10, όχι συχνές ≥1/1000 έως <1/100, σπάνιες ≥1/10.000 έως <1/1000, πολύ σπάνιες <1/10.000, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)].

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Διαταραχές του αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος | Σπάνιες | Λευκοπενία, θρομβοπενία |
| Πολύ σπάνιες | Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία |
| Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος | Σπάνιες | Αντιδράσεις υπερευαισθησίας, π.χ. πυρετός, αγγειοοίδημα και αναφυλακτική αντίδραση/σοκ |
| Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης | Όχι συχνές | Περιφερικό οίδημα |
| Σπάνιες | Υπονατριαιμία |
| Πολύ σπάνιες | Υπομαγνησιαιμία (βλ. παράγραφο 4.4) σοβαρή υπομαγνησιαιμία μπορεί να συσχετιστεί με την υπασβεστιαιμία |
| Ψυχιατρικές διαταραχές | Όχι συχνές | Αϋπνία |
| Σπάνιες | Ευερεθιστότητα, σύγχυση, κατάθλιψη |
| Πολύ σπάνιες | Επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις |
| Διαταραχές του νευρικού συστήματος | Συχνές | Κεφαλαλγία |
| Όχι συχνές | Ζάλη, παραισθησία, υπνηλία |
| Σπάνιες | Διαταραχή γεύσης |
| Οφθαλμικές διαταραχές | Σπάνιες | Θολή όραση |
| Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου | Όχι συχνές | Ίλιγγος |
| Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου | Σπάνιες | Βρογχόσπασμος |
| Διαταραχές του γαστρεντερικού | Συχνές | Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία/έμετος |
| Όχι συχνές | Ξηροστομία |
| Σπάνιες | Στοματίτιδα, γαστρεντερική καντιντίαση |
| Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων | Όχι συχνές | Αυξημένα ηπατικά ένζυμα |
| Σπάνιες | Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο |
| Πολύ σπάνιες | Ηπατική ανεπάρκεια, εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο |
| Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού | Όχι συχνές | Δερματίτιδα, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση |
| Σπάνιες | Αλωπεκία, φωτοευαισθησία |
| Πολύ σπάνιες | Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών | Σπάνιες | Αρθραλγία, μυαλγία |
| Πολύ σπάνιες | Μυϊκή αδυναμία |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Πολύ σπάνιες | Διάμεση νεφρίτιδα |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού | Πολύ σπάνιες | Γυναικομαστία |
| Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης | Σπάνιες | Αδιαθεσία, αυξημένη εφίδρωση |

**4.9. Υπερδοσολογία**

Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία έως σήμερα σχετικά με τη σκόπιμη υπερδοσολογία. Τα συμπτώματα που περιγράφηκαν σε σχέση με δόση 280 mg ήταν γαστρεντερικά συμπτώματα και αδυναμία. Εφάπαξ δόσεις 80 mg εσομεπραζόλης δεν προκάλεσαν κάποιο συμβάν. Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο. Η εσομεπραζόλη δεσμεύεται σε μεγάλο βαθμό στις πρωτεΐνες του πλάσματος και είναι, επομένως, εύκολα, διαλυτή. Όπως σε οποιαδήποτε περίπτωση υπερδοσολογίας, η θεραπεία θα πρέπει να είναι συμπτωματική και θα πρέπει να χρησιμοποιούνται γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

**5.ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: αναστολέας αντλίας πρωτονίων

Κωδικός ATC: A02B C05

Η εσομεπραζόλη είναι το S ισομερές της ομεπραζόλης και μειώνει την έκκριση γαστρικού οξέος μέσω ενός ειδικού στοχευμένου μηχανισμού δράσης. Είναι ειδικός αναστολέας της αντλίας οξέος στο τοιχωματικό κύτταρο. Τόσο το R- όσο και το S-ισομερές της ομεπραζόλης έχουν παρόμοια φαρμακοδυναμική δραστικότητα.

Θέση και μηχανισμός δράσης

Η εσομεπραζόλη είναι μια ασθενής βάση και συμπυκνώνεται και μετατρέπεται στη δραστική μορφή στο εξαιρετικά όξινο περιβάλλον των εκκριτικών σωληναρίων του τοιχωματικού κυττάρου, όπου αναστέλλει το ένζυμο H+K+-ATPάση – την αντλία οξέων και αναστέλλει τη βασική, καθώς και τη διεγερμένη έκκριση οξέος.

Επίδραση στην έκκριση γαστρικού οξέος

Μετά τη χορήγηση δόσης 20 mg και 40 mg εσομεπραζόλης από του στόματος, η έναρξη της δράσης πραγματοποιείται εντός μίας ώρας. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 20 mg εσομεπραζόλης μία φορά την ημέρα επί πέντε ημέρες, η μέση μέγιστη παραγωγή οξέος μετά από διέγερση πενταγαστρίνης μειώνεται κατά 90% όταν μετράται 6‑7 ώρες μετά τη χορήγηση της δόσης κατά την ημέρα πέντε.

Μετά από πέντε ημέρες χορήγησης δόσης από του στόματος με 20 mg και 40 mg εσομεπραζόλης, διατηρήθηκε ενδογαστρικό pH υψηλότερο από 4 για μέσο χρόνο 13 ωρών και 17 ωρών, αντίστοιχα, σε διάστημα 24 ωρών σε ασθενείς με συμπτωματική ΓΟΠ. Η αναλογία των ασθενών που διατηρούν το ενδογαστρικό pH υψηλότερο από 4 επί 8, 12 και 16 ώρες τουλάχιστον, αντίστοιχα, ήταν για 20 mg εσομεπραζόλης 76%, 54% και 24%. Οι αντίστοιχες αναλογίες για τα 40 mg εσομεπραζόλης ήταν 97%, 92% και 56%.

Με τη χρήση του AUC ως αναπληρωματικής παραμέτρου για τη συγκέντρωση στο πλάσμα, έχει φανεί μια σχέση μεταξύ της αναστολής της έκκρισης οξέος και της έκθεσης.

Θεραπευτικές επιδράσεις της αναστολής του οξέος

Η επούλωση της οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση με 40 mg εσομεπραζόλης παρατηρείται σε περίπου 78% ασθενών μετά από τέσσερις εβδομάδες και σε 93% μετά από οκτώ εβδομάδες.

Η θεραπεία διάρκειας μίας εβδομάδας με 20 mg εσομεπραζόλης δύο φορές την ημέρα και κατάλληλα αντιβιοτικά, οδηγεί σε επιτυχημένη εκρίζωση του *H. pylori* σε περίπου 90% των ασθενών.

Μετά τη θεραπεία εκρίζωσης για μία εβδομάδα, δεν υπάρχει ανάγκη για επακόλουθη μονοθεραπεία με αντιεκκριτικά φάρμακα για αποτελεσματική επούλωση του έλκους και υποχώρηση των συμπτωμάτων σε μη επιπλεγμένα έλκη δωδεκαδακτύλου.

Σε μια τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή κλινική μελέτη με έλεγχο εικονικού φαρμάκου, οι ασθενείς με ενδοσκοπικά επιβεβαιωμένη αιμορραγία από πεπτικό έλκος οι οποίοι χαρακτηρίζονται ως Forrest Iα, Iβ, IIα ή IIβ (9%, 43%, 38% και 10 %, αντίστοιχα) τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν διάλυμα εσομεπραζόλης προς έγχυση (n=375) ή εικονικό φάρμακο (n=389). Μετά από ενδοσκοπική αιμόσταση, οι ασθενείς έλαβαν είτε 80 mg εσομεπραζόλης ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 8 mg ανά ώρα είτε εικονικό φάρμακο επί 72 ώρες. Μετά από την αρχική περίοδο 72 ωρών, όλοι οι ασθενείς έλαβαν ανοικτή θεραπεία με 40 mg εσομεπραζόλης από του στόματος επί 27 ημέρες για καταστολή του οξέος. Η εμφάνιση επανάληψης της αιμορραγίας εντός 3 ημερών ήταν 5,9% στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εσομεπραζόλη συγκριτικά με 10,3% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις 30 ημέρες μετά τη θεραπεία, η εμφάνιση επανάληψης της αιμορραγίας στην ομάδα που έλαβε θεραπεία με εσομεπραζόλη έναντι της ομάδας που έλαβε θεραπεία με εικονικό φάρμακο ήταν 7,7% έναντι 13,6%.

Άλλες επιδράσεις που σχετίζονταν με αναστολή οξέος

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιεκκριτικά φάρμακα η γαστρίνη του ορού αυξάνει ως απάντηση στη μειωμένη έκκριση οξέος.

Κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με εσομεπραζόλη, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένους ασθενείς αυξημένος αριθμός κυττάρων ECL που πιθανώς σχετίζονται με τα αυξημένα επίπεδα γαστρίνης ορού.

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με αντιεκκριτικά φάρμακα, έχει αναφερθεί ότι παρατηρούνται γαστρικές αδενικές κύστεις με κάπως αυξημένη συχνότητα. Αυτές οι αλλαγές είναι μια φυσιολογική συνέπεια της έντονης αναστολής της έκκρισης οξέος, είναι καλοήθεις και φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμες.

Η μειωμένη γαστρική οξύτητα λόγω οποιουδήποτε μέσου, συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, αυξάνει τον αριθμό των βακτηρίων στο στόμαχο που είναι φυσιολογικά παρόντα στο γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με αναστολείς τις αντλίας πρωτονίων ενδέχεται να οδηγήσει σε ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από *σαλμονέλα* και *καμπυλοβακτηρίδιο*.

Σε δύο μελέτες με ρανιτιδίνη ως δραστική συγκριτική ουσία, η εσομεπραζόλη κατέδειξε καλύτερη επίδραση στην επούλωση γαστρικών ελκών σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ΜΣΑΦ, συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών ΜΣΑΦ έναντι της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2).

Σε δύο μελέτες με εικονικό φάρμακο ως συγκριτική ουσία, η εσομεπραζόλη κατέδειξε καλύτερη επίδραση στην πρόληψη γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών σε ασθενείς που χρησιμοποιούν ΜΣΑΦ (ηλικίας >60 και/ή με προηγούμενο έλκος), συμπεριλαμβανομένων των εκλεκτικών ΜΣΑΦ έναντι της κυκλοξυγενάσης-2 (COX-2).

**5.2Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Απορρόφηση και κατανομή

Η εσομεπραζόλη είναι ασταθής σε όξινο περιβάλλον και χορηγείται από του στόματος σε σφαιρίδια με επικάλυψη για αποδέσμευση στο έντερο. Η *in vivo* μετατροπή στο R-ισομερές είναι αμελητέα. Η απορρόφηση της εσομεπραζόλης είναι ταχεία, με τα μέγιστα επίπεδα στο πλάσμα να παρατηρούνται περίπου 1-2 ώρες μετά τη δόση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι 64% μετά από εφάπαξ δόση 40 mg και αυξάνει σε 89% μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα. Για 20 mg εσομεπραζόλης, οι αντίστοιχες τιμές είναι 50% και 68%, αντίστοιχα. Ο φαινομενικός όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση, σε υγιείς ασθενείς, είναι περίπου 0,22 l/kg σωματικού βάρους. Η εσομεπραζόλη δεσμεύεται σε πρωτεΐνες πλάσματος κατά 97%.

Η πρόσληψη τροφής καθυστερεί και μειώνει την απορρόφηση της εσομεπραζόλης μολονότι αυτό δεν έχει σημαντικό αντίκτυπο στην επίδραση της εσομεπραζόλης στην ενδογαστρική οξύτητα.

Μεταβολισμός και απέκκριση

Η εσομεπραζόλη μεταβολίζεται πλήρως από το σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP). Το κύριο τμήμα του μεταβολισμού της εσομεπραζόλης εξαρτάται από το πολυμορφικό CYP2C19, το οποίο είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό υδροξυ- μεταβολιτών και απομεθυλιωμένων μεταβολιτών της εσομεπραζόλης. Το υπόλοιπο τμήμα εξαρτάται από μια άλλη ειδική ισομορφή, το CYP3A4, το οποίο είναι υπεύθυνο για το σχηματισμό της σουλφόνης της εσομεπραζόλης, του κύριου μεταβολίτη στο πλάσμα.

Οι παρακάτω παράμετροι αντανακλούν κυρίως τη φαρμακοκινητική σε άτομα με λειτουργικό ένζυμο CYP2C19, τα άτομα που παρουσιάζουν εκτεταμένο μεταβολισμό.

Η ολική κάθαρση στο πλάσμα είναι περίπου 17 l/h μετά από εφάπαξ δόση και περίπου 9 l/h μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Ο χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής στο πλάσμα είναι περίπου 1,3 ώρες μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης μία φορά την ημέρα. Η φαρμακοκινητική της εσομεπραζόλης έχει μελετηθεί σε δόσεις έως και 40 mg δύο φορές την ημέρα. Το εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου αυξάνει με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση εσομεπραζόλης. Αυτή η αύξηση είναι δοσοεξαρτώμενη και οδηγεί σε μεγαλύτερη από αναλογική αύξηση του AUC σε σχέση με τη δόση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Αυτή η εξάρτηση από το χρόνο και τη δόση οφείλεται σε μείωση του μεταβολισμού πρώτης διόδου και της συστηματικής κάθαρσης που πιθανώς προκαλείται από αναστολή του ενζύμου CYP2C19 από την εσομεπραζόλη και/ή το σουλφονικό μεταβολίτη της. Η εσομεπραζόλη αποβάλλεται πλήρως από το πλάσμα μεταξύ των δόσεων χωρίς τάση για συσσώρευση κατά τη διάρκεια της χορήγησης μία φορά την ημέρα.

Οι κύριοι μεταβολίτες της εσομεπραζόλης δεν έχουν καμία επίδραση στην έκκριση γαστρικού οξέος. Περίπου το 80% της δόσης εσομεπραζόλης από του στόματος απεκκρίνεται ως μεταβολίτες στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 1% του μητρικού φαρμάκου ανευρίσκεται στα ούρα.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Περίπου το 2,9±1,5% του πληθυσμού στερείται λειτουργικού ενζύμου CYP2C19 και θεωρούνται άτομα που παρουσιάζουν πτωχό μεταβολισμό. Σε αυτά τα άτομα, ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης πιθανώς να καταλύεται κυρίως από το CYP3A4. Μετά την επαναλαμβανόμενη χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης μία φορά την ημέρα, το μέσο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου ήταν περίπου 100% υψηλότερο στα άτομα που παρουσιάζουν πτωχό μεταβολισμό παρά σε ασθενείς που διαθέτουν λειτουργικό ένζυμο CYP2C19 (άτομα που παρουσιάζουν εκτεταμένο μεταβολισμό). Οι μέσες μέγιστες συγκεντρώσεις στο πλάσμα αυξήθηκαν κατά περίπου 60%.

Αυτά τα ευρήματα δεν έχουν καμία επίπτωση στη δοσολογία της εσομεπραζόλης.

Ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης δεν μεταβάλλεται σημαντικά σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας 71-80 ετών).

Μετά από εφάπαξ δόση 40 mg εσομεπραζόλης, το μέσο εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου είναι περίπου 30% υψηλότερο σε γυναίκες παρά σε άνδρες. Δεν παρατηρείται διαφορά μεταξύ των φύλων μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση μία φορά την ημέρα. Αυτά τα ευρήματα δεν έχουν επιπτώσεις στη δοσολογία της εσομεπραζόλης.

Δυσλειτουργία οργάνων

Ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία ενδέχεται να είναι μειωμένος. Ο ρυθμός του μεταβολισμού μειώνεται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία καταλήγοντας σε διπλασιασμό του εμβαδού κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στο πλάσμα-χρόνου της εσομεπραζόλης. Επομένως, δεν θα πρέπει να γίνεται υπέρβαση της μέγιστης δόσης των 20 mg σε ασθενείς με βαριά δυσλειτουργία. Η εσομεπραζόλη ή οι κύριοι μεταβολίτες της δεν δείχνουν καμία τάση για συσσώρευση με τη χορήγηση δόσης μία φορά την ημέρα.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Εφόσον ο νεφρός είναι υπεύθυνος για την απέκκριση των μεταβολιτών της εσομεπραζόλης αλλά όχι για την αποβολή της μητρικής ουσίας, ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης δεν αναμένεται να αλλάξει σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Παιδιατρικοί ασθενείς

Έφηβοι ηλικίας 12-18 ετών:

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης 20 mg και 40 mg εσομεπραζόλης, η ολική έκθεση (AUC) και ο χρόνος για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα (tmax) σε άτομα ηλικίας 12 έως 18 ετών ήταν παρόμοιοι με εκείνους σε ενήλικες και για τις δύο δόσεις εσομεπραζόλης.

**5.3Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Προκλινικές μελέτες γεφύρωσης αποκαλύπτουν ότι δεν υπάρχει συγκεκριμένος κίνδυνος για ανθρώπους με βάση συμβατικές μελέτες για την τοξικότητα της επαναλαμβανόμενης δόσης, τη γονοτοξικότητα και την τοξικότητα στην αναπαραγωγή. Μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους με το ρακεμικό μείγμα έδειξαν υπερπλασία των γαστρικών κυττάρων ECL και καρκινοειδή. Αυτές οι γαστρικές επιδράσεις στους αρουραίους είναι αποτέλεσμα της παρατεταμένης, έκδηλης υπεργαστριναιμίας συνεπείια μειωμένης παραγωγής του γαστρικού οξέος και παρατηρούνται μετά από μακροχρόνια θεραπεία σε αρουραίους με αναστολείς της έκκρισης γαστρικού οξέος.

**6.ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1Κατάλογος εκδόχων**

Περιεχόμενο καψακίου:

Σφαίρες σακχάρου (σακχαρόζη και άμυλο αραβοσίτου)

Υπρομελλόζη

Γαλάκτωμα διμεθικόνης 35% που περιέχει διμεθικόνη, προπυλο-p-υδροξυβενζοϊκό (E216), μεθυλο-p-υδροξυβενζοϊκό (E218), σορβικό οξύ, βενζοϊκό νάτριο, μονολαυρική σορβιτάνη πολυαιθυλενογλυκόλης, οκτυλ-φαινοξυ-πολυαιθοξυαιθανόλη και προπυλενογλυκόλη

Πολυσορβικό 80

Μαννιτόλη

Διακετυλιωμένα μονογλυκερίδια

Τάλκης

Εναιώρημα 30% συμπολυμερούς μεθακρυλικού οξέος-αιθυλοακρυλικού (1:1) που περιέχει συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος και αιθυλοακρυλικό, λαουρυλοθειικό νάτριο και πολυσορβικό 80

Τριαιθυλοκιτρικό

Μίγμα εστέρων γλυκερόλης και πολυαιθυλενογλυκόλης με στατικό οξύ

Κέλυφος καψακίου:

Σιδήρου οξείδιο μέλαν (E172)

Κόμμεα λάκκας

Κίτρινο οξείδιο σιδήρου (E 172)

Διοξείδιο τιτανίου (E 171)

Ζελατίνη

**6.2Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

**6.3Διάρκεια ζωής**

Κυψέλες:

2 χρόνια

Φιάλες:

Πριν από το άνοιγμα της φιάλης: 2 χρόνια

Μετά το άνοιγμα της φιάλης: 3 μήνες

**6.4Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος**

Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25 °C.

Διατηρείτε τον περιέκτη καλά κλεισμένο για να προστατεύεται από την υγρασία (φιάλη). Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από την υγρασία (συσκευασία τύπου blister).

**6.5Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιάλες *HDPE* που περιέχουν αποξηραντικό από πήγμα πυριτίου οξειδίου και κλείνουν με λευκό πώμα ΡΡ. Το άνοιγμα της φιάλης σφραγίζεται με αεροστεγές σφράγισμα αλουμινίου.

Μεγέθη συσκευασιών: 28, 30, 90 ή 98 καψάκια

Συσκευασίες τύπου blister από PA-αλουμίνιο-PVC/θήκη αλουμινίου

Μεγέθη συσκευασιών: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 ή 140 καψάκια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Χορήγηση μέσω γαστρικού σωλήνα

|  |
| --- |
| 1. Προσθέστε το περιεχόμενο ενός καψακίου σε περίπου 25 ml ή 50 ml νερού. (Για κάποιους σωλήνες, απαιτείται διασπορά σε 50 ml νερού για να αποτραπεί η απόφραξη του σωλήνα από τα σφαιρίδια). Αναμείξτε.  2. Αναρροφήστε το εναιώρημα σε μια σύριγγα και προσθέστε περίπου 5 ml αέρα.  3. Αναμείξτε αμέσως τη σύριγγα για περίπου 2 λεπτά για να διασπείρετε τα σφαιρίδια.  4. Κρατήστε τη σύριγγα με το άκρο προς τα άνω και ελέγξτε ότι δεν έχει αποφραχθεί το άκρο.  5. Προσαρτήστε τη σύριγγα στο σωλήνα ενώ διατηρείτε την παραπάνω θέση.  6. Ανακινήστε τη σύριγγα και τοποθετήστε την με το άκρο στραμμένο προς τα κάτω. Εγχύστε αμέσως 5‑10 ml στο σωλήνα. Αναστρέψτε τη σύριγγα μετά την έγχυση και ανακινήστε (η σύριγγα πρέπει να διατηρείται με το άκρο στραμμένο προς τα επάνω για να αποφύγετε την απόφραξη του άκρου).  7. Στρέψτε τη σύριγγα με το άκρο προς τα κάτω και εγχύστε αμέσως ακόμα 5‑10 ml στο σωλήνα. Επαναλάβετε αυτή τη διαδικασία μέχρι να αδειάσει η σύριγγα.  8. Πληρώστε τη σύριγγα με 25 ml νερού και 5 ml αέρα και επαναλάβετε το βήμα 6 εάν είναι απαραίτητο για να εκπλύνετε τυχόν ίζημα που έχει απομείνει στη σύριγγα. Για κάποιους σωλήνες, απαιτούνται 50 ml νερού. |

Κάθε προϊόν που δεν έχει χρησιμοποιηθεί ή υπόλειμμα πρέπει να απορριφθεί σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την απόρριψη

Καμία ειδική υποχρέωση.

**7*.* ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

sanofi-aventis AEBE

Λεωφ. Συγγρού 348 – Κτίριο Α

176 74 Καλλιθέα – Αθήνα

Τηλ.: +30 210 90 01 600

**8*.* ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9.ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 16 Μαΐου 2011

**10*.* ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**