**. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜAΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Epivetier 40 mg Κόνις για διάλυμα προς έγχυση / ενέσιμο διάλυμα

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 40 mg esomeprazole (ως άλας νατρίου).

Το ανασυσταθέν διάλυμα περιέχει 8 mg/ml esomeprazole

Κάθε φιαλίδιο περιέχει λιγότερο από 1 mmol νάτριο (23 mg), δηλ. είναι ‘’ελεύθερο νατρίου’’.

Για πλήρη κατάλογο εκδόχων βλέπε λήμμα 6.1.

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για διάλυμα προς έγχυση / ενέσιμο διάλυμα

Λευκή έως υπόλευκη μάζα

**4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Τo Epivetier ως ενέσιμο διάλυμα και διάλυμα για έγχυση ενδείκνυται ως:

*Ενήλικες*

* γαστρική αντιεκκριτική θεραπεία, όταν η από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου δεν είναι εφικτή όπως:
* γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) σε ασθενείς με οισοφαγίτιδα και/ή σοβαρά συμπτώματα παλινδρόμησης,
* επούλωση γαστρικών ελκών που σχετίζονται με τη χρήση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων.
* πρόληψη γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με τη χρήση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων σε ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο.
* Πρόληψη επαναιμορραγίας μετά από θεραπευτική ενδοσκόπηση για οξεία αιμορραγία γαστρικών ή δωδεκαδακτυλικών ελκών.

*Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 1-18 ετών*

* γαστρική αντιεκκριτική θεραπεία, όταν η από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου δεν είναι εφικτή όπως:
* γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσος (ΓΟΠΝ) σε ασθενείς με διαβρωτική οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση και/ή σοβαρά συμπτώματα παλινδρόμησης.

**4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης**

Δοσολογία

Ενήλικες

*Γαστρική αντιεκκριτική θεραπεία όταν δεν είναι εφικτή η από του στόματος χορήγηση*

Σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι εφικτή η από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί παρεντερικά σε δόση 20 - 40 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς με

οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση πρέπει να χορηγούνται 40 mg μία φορά την ημέρα. Σε ασθενείς που αντιμετωπίζονται συμπτωματικά για παλινδρόμηση πρέπει να χορηγούνται 20 mg μία φορά την ημέρα.

Για την επούλωση των γαστρικών ελκών που σχετίζονται με τη χρήση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων η δόση είναι 20 mg μία φορά την ημέρα. Για την πρόληψη γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών που σχετίζονται με τη χρήση Μη Στεροειδών Αντιφλεγμονωδών Φαρμάκων, οι ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο πρέπει να λαμβάνουν 20 mg μία φορά την ημέρα.

Συνήθως η διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας είναι μικρή και η μετάβαση στην από του στόματος χορήγηση πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατόν.

*Πρόληψη επαναιμορραγίας γαστρικών και δωδεκαδακτυλικών ελκών*

Μετά από θεραπευτική ενδοσκόπηση για οξεία αιμορραγία γαστρικών ή δωδεκαδακτυλικών ελκών, πρέπει να χορηγούνται 80 mg ως δόση εφόδου σε 30 λεπτά έγχυσης, ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 8 mg/h για 3 ημέρες (72 ώρες).

Η περίοδος της παρεντερικής θεραπείας πρέπει να ακολουθείται με από του στόματος θεραπεία για καταστολή του οξέος.

Μέθοδος χορήγησης

Για την προετοιμασία του ανασυσταθέντος διαλύματος, βλέπε λήμμα 6.6.

Ένεση

Δόση 40 mg

Τα 5 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος (8 mg/ml) πρέπει να χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση σε τουλάχιστον 3 λεπτά.

Δόση 20 mg

Τα 2,5 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος (8 mg/ml) πρέπει να χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση σε τουλάχιστον 3 λεπτά. Το διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

Έγχυση

Δόση 40 mg

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μεταξύ

10 και 30 λεπτών.

Δόση 20 mg

Το ήμισυ του ανασυσταθέντος διαλύματος πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια

έγχυση μεταξύ 10 και 30 λεπτών. Το διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί

πρέπει να απορρίπτεται.

Δόση εφόδου 80 mg

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χορηγείται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση σε 30 λεπτά.

Δόση 8 mg/h

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χορηγείται ως συνεχής ενδοφλέβια έγχυση σε 71,5 ώρες (υπολογιζόμενος ρυθμός έγχυσης 8 mg/h. Βλέπε λήμμα 6.3 για διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος διαλύματος).

*Χορήγηση σε νεφρική ανεπάρκεια*

Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια καθώς υπάρχει περιορισμένη εμπειρία

(βλέπε λήμμα 5.2).

*Χορήγηση σε ηπατική ανεπάρκεια*

ΓΟΠΝ: Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια η μέγιστη ημερήσια δοσολογία δεν

πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg Epivetier (βλέπε λήμμα 5.2).

Αιμορραγικά έλκη: Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, μετά την αρχική

δόση εφόδου 80 mg Epivetier για έγχυση, μπορεί να είναι επαρκής η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση 4 mg/h για 71,5 ώρες (βλέπε λήμμα 5.2).

*Ηλικιωμένοι*

Στους ηλικιωμένους δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας.

**Παιδιατρικός πληθυσμός**

Δοσολογία

*Παιδιά και έφηβοι ηλικίας 1-18 ετών*

*Γαστρική αντιεκκριτική θεραπεία όταν δεν είναι εφικτή η από του στόματος χορήγηση*

Σε ασθενείς στους οποίους δεν είναι εφικτή η από του στόματος χορήγηση του φαρμάκου μπορεί να χορηγηθεί παρεντερικά μία φορά την ημέρα, ως μέρος της πλήρους θεραπευτικής περιόδου για ΓΟΠΝ (βλέπε δόσεις στον πίνακα παρακάτω).

Συνήθως η διάρκεια της ενδοφλέβιας θεραπείας είναι μικρή και η μετάβαση στην από του

στόματος χορήγηση πρέπει να γίνεται το συντομότερο δυνατόν.

**Συνιστώμενες ενδοφλέβιες δόσεις της εσομεπραζόλης**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Ηλικιακή ομάδα** | **Διαβρωτική οισοφαγίτιδα από παλινδρόμηση** | **Συμπτωματική**  **θεραπεία της ΓΟΠΝ** |
| 1-11 Ετών | Βάρος <20 kg: 10 mg μία φορά την ημέρα  Βάρος ≥20 kg: 10 mg ή 20 mg μία φορά την ημέρα | 10 mg μία φορά την ημέρα |
| 12-18 Ετών | 40 mg μία φορά την ημέρα | 20 mg μία φορά την ημέρα |

Μέθοδος χορήγησης

Για την προετοιμασία του ανασυσταθέντος διαλύματος, βλέπε λήμμα 6.6.

Ένεση

Δόση 40 mg

Τα 5 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος (8 mg/ml) πρέπει να χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση σε τουλάχιστον 3 λεπτά.

Δόση 20 mg

Τα 2,5 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος (8 mg/ml) πρέπει να χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση σε τουλάχιστον 3 λεπτά. Το διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

Δόση 10 mg

Τα 1,25 ml του ανασυσταθέντος διαλύματος (8 mg/ml) πρέπει να χορηγούνται με ενδοφλέβια ένεση σε τουλάχιστον 3 λεπτά. Το διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

Έγχυση

Δόση 40 mg

Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μεταξύ 10 και 30 λεπτών.

Δόση 20 mg

Το ήμισυ του ανασυσταθέντος διαλύματος πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μεταξύ 10 και 30 λεπτών. Το διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

Δόση 10 mg

Το ένα τέταρτο του ανασυσταθέντος διαλύματος πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση μεταξύ 10 και 30 λεπτών. Το διάλυμα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

**4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στην δραστική ουσία εσομεπραζόλη ή σε άλλες υποκατεστημένες

βενζιμιδαζόλες ή σε κάποιο από τα έκδοχα του φαρμάκου.

Η εσομεπραζόλη δεν πρέπει να συγχορηγείται με νελφιναβίρη (βλέπε λήμμα 4.5).

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

Επί παρουσίας ανησυχητικών συμπτωμάτων (π.χ. σημαντική, μη επιδιωκόμενη απώλεια βάρους, επαναλαμβανόμενοι έμετοι, δυσφαγία, αιματέμεση ή μέλαινα) και όταν πιθανολογείται ή έχει διαγνωσθεί γαστρικό έλκος, θα πρέπει να αποκλείεται η ύπαρξη κακοήθειας, αφού η θεραπεία με Epivetier μπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα, καθυστερώντας έτσι την διάγνωση.

Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να οδηγήσει σε μικρή αύξηση του κινδύνου γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από *Salmonella* και *Campylobacter* (βλέπε λήμμα 5.1).

Δεν συνιστάται συγχορήγηση εσομεπραζόλης με αταζαναβίρη (βλέπε λήμμα 4.5). Εάν ο συνδυασμός αταζαναβίρης με αναστολέα της αντλίας πρωτονίων κρίνεται αναπόφευκτος, συνιστάται προσεκτικός κλινικός έλεγχος σε συνδυασμό με μία αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης στα 400 mg με 100 mg ριτοναβίρη, εσομεπραζόλη 20 mg δεν πρέπει να

υπερβαίνεται.

Η εσομεπραζόλη, όπως και όλοι οι αναστολείς οξέος, μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση της βιταμίνης Β12 (κυανοκοβαλαμίνη) λόγω της υπό - ή αχλωρυδρίας. Αυτό πρέπει να ληφθεί ιδιαιτέρως υπόψη σε ασθενείς με μειωμένα επίπεδα βιταμίνης Β12 ή παράγοντες κινδύνου για μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης Β12 σε μακροχρόνια θεραπεία.

Η εσομεπραζόλη είναι αναστολέας του CYP2C19. Κατά την έναρξη ή την λήξη της θεραπείας με εσομεπραζόλη, πρέπει να ληφθεί υπόψη η αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C19.΄Εχει παρατηρηθεί αλληλεπίδραση μεταξύ κλοπιδογρέλης και εσομεπραζόλης (βλέπε λήμμα 4.5). Η κλινική σημασία της αλληλεπίδρασης αυτής είναι αβέβαιη. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση της εσομεπραζόλης και κλοπιδογρέλης πρέπει να αποθαρρύνεται.

Σε ασθενείς που έλαβαν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, όπως η εσομεπραζόλη, για τουλάχιστον 3 μήνες και περισσότερες περιπτώσεις στη θεραπεία ενός χρόνου, έχει αναφερθεί σοβαρή υπομαγνησαιμία. Μπορεί να συμβούν σοβαρές εκδηλώσεις της υπομαγνησιαιμίας, όπως κόπωση, τέτανος, παραλήρημα, σπασμοί, ζάλη και κοιλιακή αρρυθμία οι οποίες μπορεί να είναι σε λανθάνουσα κατάσταση και να αγνοηθούν. Στους περισσότερους προσβεβλημένους ασθενείς, η υπομαγνησιαιμία βελτιώθηκε μετά από αντικατάσταση του μαγνησίου και τη διακοπή των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

Για τους ασθενείς που αναμένεται να είναι σε μακροχρόνια θεραπεία ή που λαμβάνουν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων με διγοξίνη ή φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησιαιμία (π.χ. διουρητικά), οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να μετρήσουν τα επίπεδα μαγνησίου πριν από την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ειδικά αν χρησιμοποιηθούν σε υψηλές δόσεις και σε μεγάλη διάρκεια (> 1 έτος), μπορεί να αυξήσουν ελαφρώς τον κίνδυνο κατάγματος στο ισχίο, τον καρπό και την σπονδυλική στήλη, κυρίως σε ηλικιωμένους ή παρουσία άλλων αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου. Οι μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να αυξήσουν τον συνολικό κίνδυνο κατάγματος κατά 10 - 40%. Η αύξηση αυτή μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς με κίνδυνο οστεοπόρωσης πρέπει να λαμβάνουν φροντίδα σύμφωνα με την ισχύουσα κλινική νομοθεσία και θα πρέπει να έχουν επαρκή πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου.

Η εσομεπραζόλη είναι αναστολέας του CYP2C19. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με εσομεπραζόλη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αλληλεπίδρασης με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C19. Αλληλεπίδραση παρατηρείται μεταξύ

κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης (βλέπε λήμμα 4.5). Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης είναι αμφίβολη. Προληπτικά, η ταυτόχρονη χρήση εσομεπραζόλης και

κλοπιδογρέλης πρέπει να αποθαρρύνεται.

*Επίδραση στις εργαστηριακές εξετάσεις*

Το αυξημένο επίπεδο Χρωμογρανίνης Α (CgA) μπορεί να επηρεάσει τις εξετάσεις για νευροενδοκρινικούς όγκους. Για να αποφευχθεί αυτή η επιρροή, θα πρέπει, η θεραπεία με εσομεπραζόλη, να σταματά τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τις CgA μετρήσεις (βλέπε λήμμα 5.1).

**4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν γίνει μόνο σε ενήλικες

**Επίδραση της εσομεπραζόλης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμάκων**

*Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το pH*

Η μειωμένη ενδογαστρική οξύτητα κατά τη διάρκεια θεραπείας με εσομεπραζόλη μπορεί να αυξήσει ή να μειώσει την απορρόφηση κάποιων φαρμάκων εάν ο μηχανισμός απορρόφησης επηρεάζεται από τη γαστρική οξύτητα. Όπως συμβαίνει και με άλλους αναστολείς της έκκρισης οξέος ή με αντιόξινα, η απορρόφηση της κετοκοναζόλης και της ιτρακοναζόλης μπορεί να μειωθεί και η απορρόφηση της διγοξίνης μπορεί να αυξηθεί κατά τη διάρκεια

της θεραπείας με εσομεπραζόλη. Ταυτόχρονη θεραπεία με ομεπραζόλη (20 mg την ημέρα) και διγοξίνη σε υγιή άτομα αύξησε την βιοδιαθεσιμότητα της διγοξίνης κατά 10% (μέχρι 30% σε δύο από τα δέκα άτομα). Σπάνια έχει αναφερθεί τοξικότητα διγοξίνης. Εντούτοις, συνιστάται προσοχή όταν χορηγείται εσομεπραζόλη σε υψηλές δόσεις σε ηλικιωμένους ασθενείς. Στην περίπτωση αυτή, πρέπει να ενισχύεται η θεραπευτική παρακολούθηση της

διγοξίνης.

Έχει αναφερθεί ότι η ομεπραζόλη αλληλεπιδρά με κάποιους αναστολείς της πρωτεάσης. Η κλινική σημασία και οι μηχανισμοί πίσω από αυτές τις αναφερθείσες αλληλεπιδράσεις δεν είναι πάντα γνωστά. Αυξημένο γαστρικό pΗ κατά τη διάρκεια θεραπείας με ομεπραζόλη μπορεί να μεταβάλλει την απορρόφηση των αναστολέων της πρωτεάσης. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί αλληλεπίδρασης είναι μέσω του CYP 2C19. Για την αταζαναβίρη και την

νελφιναβίρη έχουν αναφερθεί μειωμένα επίπεδα στον ορό όταν χορηγούνται μαζί με την ομεπραζόλη και έτσι δεν συνιστάται η συγχορήγηση. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (40 mg εφάπαξ ημερησίως) με αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg σε υγιείς εθελοντές είχε σαν αποτέλεσμα σημαντική μείωση της έκθεσης στην αταζαναβίρη (περίπου 75% μείωση της AUC, Cmax και Cmin). Αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης σε 400 mg δεν αντιστάθμισε την επίπτωση της ομεπραζόλης στην έκθεση στην αταζαναβίρη. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (20 mg qd) με αταζαναβίρη 400 mg/ριτοναβίρη 100 mg σε υγιείς εθελοντές είχε σαν αποτέλεσμα μία μείωση περίπου 30% της έκθεσης της αταζαναβίρης σε σύγκριση με την έκθεση που παρατηρήθηκε με αταζαναβίρη 300 mg/ριτοναβίρη 100 mg qd χωρίς ομεπραζόλη 20 mg qd. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (40 mg qd) με νελφιναβίρη μείωσε τη μέση AUC, Cmax και Cmin της νελφιναβίρης κατά 36-39% και η μέση AUC, Cmax και Cmin του φαρμακολογικά δραστικού μεταβολίτη Μ8 μειώθηκε κατά 75-92%. Για τη σακουιναβίρη

(ταυτόχρονα με ριτοναβίρη) αναφέρθηκε αύξηση των επιπέδων ορού (80-100%) κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με θεραπεία ομεπραζόλης (40 mg qd).

Η θεραπεία με ομεπραζόλη 20 mg qd δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της νταρουναβίρης (ταυτόχρονα με ριτοναβίρη) και της αμπρεναβίρης (ταυτόχρονα με ριτοναβίρη). Η θεραπεία με εσομεπραζόλη 20 mg qd δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της αμπρεναβίρης (με ή χωρίς ριτοναβίρη). Η θεραπεία με ομεπραζόλη 40 mg qd δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της λοπιναβίρης (ταυτόχρονα με ριτοναβίρη). Λόγω των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών δράσεων και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της ομεπραζόλης και της εσομεπραζόλης η συγχορήγηση εσομεπραζόλης με αταζαναβίρη δεν συνιστάται και η συγχορήγηση εσομεπραζόλης με νελφιναβίρη αντενδείκνυται.

*Φάρμακα τα οποία μεταβολίζονται από το CYP2C19*

Η εσομεπραζόλη αναστέλλει το CYP2C19, το κύριο ένζυμο που μεταβολίζει την εσομεπραζόλη. Έτσι, στις περιπτώσεις που η εσομεπραζόλη συνδυάζεται με φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2C19, όπως η διαζεπάμη, σιταλοπράμη, ιμιπραμίνη, κλομιπραμίνη, φαινυτοΐνη κ.λ.π., μπορεί να αυξηθεί η συγκέντρωση αυτών των φαρμάκων στο πλάσμα και να χρειαστεί μείωση της δόσης τους. Η ταυτόχρονη από του στόματος χορήγηση 30 mg εσομεπραζόλης είχε σαν αποτέλεσμα την κατά 45% μείωση της κάθαρσης της διαζεπάμης που είναι υπόστρωμα του CYP2C19. Η ταυτόχρονη από του στόματος χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης και φαινυτοΐνης σε επιληπτικούς ασθενείς είχε σαν

αποτέλεσμα την κατά 13% αύξηση των χαμηλότερων επιπέδων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα. Συνιστάται ο έλεγχος των συγκεντρώσεων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα όταν αρχίζει ή σταματά η θεραπεία με εσομεπραζόλη. Η ομεπραζόλη (40 mg εφάπαξ ημερησίως) αυξάνει την Cmax και την AUCτ της βορικοναζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19) κατά 15% και 41% αντίστοιχα.

Σε μία κλινική μελέτη η ταυτόχρονη από του στόματος χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης σε ασθενείς που ελάμβαναν βαρφαρίνη έδειξε ότι ο χρόνος πήξεως ήταν μέσα στα αποδεκτά όρια. Εντούτοις, μετά την κυκλοφορία του προϊόντος, κατά τη διάρκεια ταυτόχρονης χορήγησης αναφέρθηκαν μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης του INR, κλινικά σημαντικές. Συνιστάται, επομένως έλεγχος κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχορήγησης εσομεπραζόλης κατά τη διάρκεια θεραπείας με βαρφαρίνη ή άλλα παράγωγα κουμαρίνης.

Η ομεπραζόλη όπως και η εσομεπραζόλη δρουν ως αναστολείς του CYP2C19. Η ομεπραζόλη που δόθηκε σε δόσεις των 40mg σε υγιείς εθελοντές διαρταυρούμενης μελέτης, αύξησε Cmax και AUC της cilostazol κατά 18% και 26% αντίστοιχα και ενός εκ των μεταβολιτών της κατά 29% και 69% αντίστοιχα.

Η ταυτόχρονη από του στόματος χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης και σιζαπρίδης σε υγιείς εθελοντές είχε σαν αποτέλεσμα την κατά 32% αύξηση της επιφάνειας κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα ως προς τον χρόνο (AUC) και την κατά 31% παράταση του χρόνου ημιζωής της σιζαπρίδης, αλλά δεν αύξησε σημαντικά τα υψηλότερα επίπεδα της σιζαπρίδης στο πλάσμα. Το ελαφρά παρατεταμένο διάστημα QTc που παρατηρείται μετά τη χορήγηση της σιζαπρίδης ως μονοθεραπεία, δεν παρουσίασε περαιτέρω παράταση όταν η σιζαπρίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με εσομεπραζόλη.

Έχει αποδειχθεί ότι η εσομεπραζόλη δεν έχει κλινικά σημαντική επίδραση στην φαρμακοκινητική της αμοξικιλλίνης ή της κινιδίνης.

Δεν έχει διεξαχθεί καμία in vivo μελέτη αλληλεπίδρασης με το υψηλό ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα (80mg+8mg/h). Η επίδραση της εσομεπραζόλης στα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP2C19 μπορεί να είναι πιο έντονη κατά τη διάρκεια αυτού του σχήματος και οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της 3ήμερης ενδοφλέβιας θεραπείας.

Αποτελέσματα από μελέτες σε υγιή άτομα έχουν δείξει φαρμακοκινητική (ΦΚ) / φαρμακοδυναμική (ΦΔ) αλληλεπίδραση μεταξύ της κλοπιδογρέλης (300 mg δόση εφόδου/75 mg ημερήσια δόση συντήρησης) και της εσομεπραζόλης (40 mg p.o.ημερησίως), με αποτέλεσμα την μειωμένη έκθεση στον ενεργό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης κατά μέσο όρο 40% και με αποτέλεσμα την μειωμένη μέγιστη αναστολή (επαγόμενης ADP) της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων κατά μέσο όρο κατά 14%.

Όταν η κλοπιδογρέλη συγχορηγήθηκε με συνδυασμό σταθερής δόσης της esomeprazole 20 mg + ASA 81 mg, συγκρίθηκε με την κλοπιδογρέλη μόνη της και μόνο σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές υπήρχε μειωμένη έκθεση σχεδόν 40% των ενεργών μεταβολιτών της κλοπιδογρέλης. Ωστόσο, τα ανώτατα επίπεδα αναστολής της (επαγόμενης ADP) συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων σε αυτούς τους εθελοντές ήταν τα ίδια με τις ομάδες προϊόντων της κλοπιδογρέλης και της κλοπιδογρέλης + συνδυασμός (esomeprazole + ΑΣΟ).

Αντιφατικά δεδομένα για κλινικές επιπλοκές των PK / PD αλληλεπιδράσεων της esomeprazole όσον αφορά μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα έχουν αναφερθεί από μελέτες παρατήρησης και κλινικές μελέτες. Ως προφύλαξη, η ταυτόχρονη χρήση της κλοπιδογρέλης πρέπει να αποθαρρύνεται. "

*Άγνωστος μηχανισμός*

Η ταυτόχρονη χορήγηση εσομεπραζόλης έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα ορού της tacrolimus.

Όταν δοθεί μαζί με αναστολείς της αντλίας προτονίων, τα επίπεδα της μεθοτρεξάτης αυξάνονται σε ορισμένους ασθενείς. Σε μια υψηλή δόση μεθοτρεξάτης μπορεί να ληφθεί υπόψη η προσωρινή αναστολή χορήγησης της esomeprazole.

*Επίδραση άλλων φαρμάκων στη φαρμακοκινητική της εσομεπραζόλης*

Η εσομεπραζόλη μεταβολίζεται από το CYP2C19 και το CYP3A4. Η ταυτόχρονη από του στόματος χορήγηση της εσομεπραζόλης με έναν αναστολέα του CYP3A4, την κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), είχε σαν αποτέλεσμα την έκθεση σε διπλάσια ποσότητα (AUC) εσομεπραζόλης. Η ταυτόχρονη χορήγηση εσομεπραζόλης και ενός αναστολέα τόσο του CYP2C19 όσο και του CYP3A4, μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τον διπλασιασμό και πλέον των συγκεντρώσεων της εσομεπραζόλης. Η βορικοναζόλη, αναστολέας των CYP2C19 και CYP3A4 αυξάνει την AUC της εσομεπραζόλης κατά 280%. Κανονικά δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας της εσομεπραζόλης σε καμία από αυτές τις καταστάσεις. Ωστόσο, προσαρμογή της δοσολογίας πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια και όπου απαιτείται μακρόχρονη θεραπεία.

Δραστικές ουσίες που είναι γνωστό ότι διεγείρουν το CYP2C19 ή το CYP3A4 ή και τα δύο (όπως η ριφαμπικίνη και το St John’s wort) μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένα επίπεδα εσομεπραζόλης στον ορό αυξάνοντας το ρυθμό μεταβολισμού της εσομεπραζόλης.

**4.6 Κύηση και γαλουχία**

Κύηση:

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για τη χορήγηση της εσομεπραζόλης στην κύηση. Οι μελέτες σε ζώα με την εσομεπραζόλη δεν έχουν δείξει άμεση ή έμμεση βλαπτική επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες σε ζώα με το ρακεμικό μίγμα δεν έδειξαν άμεση ή έμμεση βλαπτική επίδραση όσον αφορά την κύηση, τον τοκετό ή την ανάπτυξη του νεογνού. Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται Epivetier σε εγκύους.

Γαλουχία:

Δεν είναι γνωστό αν η εσομεπραζόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν έχουν γίνει μελέτες σε γυναίκες που θηλάζουν. Για το λόγο αυτό το Epivetier δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

**4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης & χειρισμού μηχανημάτων**

Το Epivetier δεν αναμένεται να επηρεάσει στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Από τις κλινικές μελέτες χορήγησης της εσομεπραζόλης από το στόμα ή ενδοφλέβια καθώς και μετά την κυκλοφορία της εσομεπραζόλης, χορηγούμενης από το στόμα, διαπιστώθηκαν ή συσχετίσθηκαν με την εσομεπραζόλη οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με την συχνότητα: πολύ συχνές ≥1/10, συχνές ≥1/100 έως <1/10, όχι συχνές ≥1/1.000 έως <1/100, σπάνιες (≥1/10.000 έως <1/1.000), πολύ σπάνιες <1/10.000, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

**Διαταραχές αιμοποιητικού και λεμφικού συστήματος**

Σπάνιες: Λευκοπενία, θρομβοπενία

Πολύ σπάνιες*:* Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία

**Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος**

*Σπάνιες:* Αντιδράσεις υπερευαισθησίας π.χ. πυρετός, αγγειοοίδημα και αναφυλακτικές αντιδράσεις/καταπληξία (shock)

**Μεταβολικές διαταραχές και διαταραχές θρέψης**

Όχι συχνές: Περιφερικό οίδημα

Σπάνιες: Υπονατριαιμία

Πολύ σπάνιες: Υπομαγνησιαιμία (βλέπε λήμμα 4.4); σοβαρή υπομαγνησιαιμία μπορεί επίσης να έχει ως αποτέλεσμα υποκαλιαιμία

**Ψυχιατρικές διαταραχές**

Όχι συχνές: Αϋπνία

Σπάνιες: Διέγερση, σύγχυση, κατάθλιψη

Πολύ σπάνιες: Επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις

**Διαταραχές νευρικού συστήματος**

Συνήθεις: Κεφαλαλγία

Όχι συχνές: Ζάλη, παραισθησίες, υπνηλία

Σπάνιες: Διαταραχές της γεύσης

**Διαταραχές των οφθαλμών**

Όχι συχνές: Θάμβος οράσεως

**Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου**

Όχι συχνές: Ίλιγγος

**Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του μεσοθωρακίου και της θωρακικής χώρας**

Σπάνιες: Βρογχόσπασμος

**Γαστρεντερικές διαταραχές**

Συχνές: Κοιλιακό άλγος, δυσκοιλιότητα, διάρροια, μετεωρισμός, ναυτία/έμετος

Όχι συχνές: Ξηροστομία

Σπάνιες: Στοματίτιδα, γαστρεντερική καντιντίαση

Μη γνωστές: Μικροσκοπική κολίτιδα

**Διαταραχές ήπατος-χοληφόρων**

Όχι συχνές: Αύξηση των ηπατικών ενζύμων

Σπάνιες: Ηπατίτιδα με ή χωρίς ίκτερο

Πολύ σπάνιες: Ηπατική ανεπάρκεια, εγκεφαλοπάθεια σε ασθενείς με προϋπάρχουσα ηπατική νόσο

**Διαταραχές του δέρματος και του υποδορίου ιστού**

Συχνές: Αντιδράσεις στη θέση χορήγησης\*

Όχι συχνές: Δερματίτις, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση

Σπάνιες: Αλωπεκία, φωτοευαισθησία

Πολύ σπάνιες: Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (ΤΕΝ)

**Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών**

Σπάνιες: Αρθραλγίες, μυαλγίες

Πολύ σπάνιες: Μυϊκή αδυναμία

Όχι συχνές: Κάταγμα του ισχίου, του καρπού ή της σπονδυλικής στήλης (βλέπε λήμμα 4.4)

**Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών**

Πολύ σπάνιες: Διάμεσος νεφρίτις, σε ορισμένους ασθενείς νεφρικής ανεπάρκειας έχει αναφερθεί ταυτόχρονα.

**Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών**

Σπάνιες: Γυναικομαστία

**Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη θέση χορήγησης**

Σπάνιες: Αίσθημα κακουχίας, αυξημένη εφίδρωση

\* Σε μια μελέτη με έκθεση σε υψηλή δοσολογία για 3 ημέρες (72 ώρες) παρατηρήθηκαν κυρίως αντιδράσεις στη θέση χορήγησης. Βλέπε λήμμα 5.3.

Μη αναστρέψιμη βλάβη της όρασης, χωρίς όμως να εξακριβωθεί αιτιολογική συσχέτιση με την ομεπραζόλη (ρακεμικό άλας), έχει αναφερθεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών ευρισκομένων σε κρίσιμη κατάσταση, στους οποίους χορηγήθηκε το φάρμακο ενδοφλεβίως, και ειδικότερα σε υψηλές δόσεις.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυεθνική μελέτη αξιολογήθηκε η φαρμακοκινητική επαναλαμβανόμενων ενδοφλέβιων δόσεων εσομεπραζόλης μία φορά την ημέρα για 4 ημέρες σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως 18 ετών (βλέπε λήμμα 5.2). Συνολικά 57 ασθενείς (8 παιδιά με ηλικία 1-5 ετών) περιελήφθησαν για την αξιολόγηση της ασφάλειας. Τα αποτελέσματα σχετικά με την ασφάλεια είναι σύμφωνα με το γνωστό προφίλ ασφάλειας της

εσομεπραζόλης και δεν εντοπίστηκε κανένα νέο θέμα ασφάλειας.

**Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιεσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν Epivetier. Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης και θεραπείας.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του Epivetier μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

* Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral
* Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213-2040337.
* Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 2106549585

**4.9 Υπερδοσολογία**

Η μέχρι σήμερα εμπειρία από την σκόπιμη λήψη υπερβολικής δόσης είναι πολύ περιορισμένη. Μετά από του στόματος λήψη 280 mg αναφέρθησαν συμπτώματα από το γαστρεντερικό και αδυναμία. Εφάπαξ από του στόματος δόσεις 80 mg εσομεπραζόλης και ενδοφλέβιες δόσεις 308 mg εσομεπραζόλης σε 24 ώρες δεν προκάλεσαν κανένα πρόβλημα. Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο για το φάρμακο. Η εσομεπραζόλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες και για αυτό δεν υπόκειται εύκολα σε αιμοδιύλιση. Όπως σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας η αγωγή πρέπει να είναι συμπτωματική και να χρησιμοποιούνται γενικά υποστηρικτικά μέτρα.

**5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

**5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αναστολέας της αντλίας πρωτονίων

ATC κατάταξη: Α02Β C05

Η εσομεπραζόλη είναι το S-ισομερές της ομεπραζόλης και ελαττώνει τη γαστρική έκκριση οξέος μέσω ενός συγκεκριμένου μηχανισμού δράσης. Είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της αντλίας πρωτονίων στα τοιχωματικά κύτταρα. Το R- και το S-ισομερές της ομεπραζόλης έχουν παρόμοια φαρμακοδυναμική δράση.

*Θέση και μηχανισμός δράσης*

Η εσομεπραζόλη είναι μια ασθενής βάση, που συγκεντρώνεται και μετατρέπεται σε δραστική μορφή στο πολύ όξινο περιβάλλον των εκκριτικών σωληναρίων του τοιχωματικού κυττάρου, όπου και αναστέλλει το ένζυμο Η+, Κ+-ΑΤΡάση, δηλ. την αντλία πρωτονίων, με αποτέλεσμα την αναστολή τόσο της βασικής, όσο και της μετά από διέγερση έκκρισης οξέος.

*Δράση στην έκκριση γαστρικού οξέος*

Μετά από πέντε ημέρες από του στόματος χορήγηση δόσης 20 mg και 40 mg εσομεπραζόλης σε ασθενείς με συμπτωματική γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, τιμές ενδογαστρικού pH μεγαλύτερες από 4 διατηρήθηκαν για διάστημα 13 ωρών και 17 ωρών, κατά μέσο όρο, αντίστοιχα, στη διάρκεια του 24ώρου. Η δράση είναι παρόμοια ανεξάρτητα από το αν η εσομεπραζόλη χορηγείται από το στόμα ή ενδοφλέβια.

Χρησιμοποιώντας την AUC ως παράμετρο για την εκτίμηση της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο πλάσμα, καταδεικνύεται μία σχέση μεταξύ της αναστολής της έκκρισης του γαστρικού οξέος και της έκθεσης στο φάρμακο μετά από per os χορήγηση της εσομεπραζόλης.

Κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας χορήγησης 80 mg εσομεπραζόλης ως δόση εφόδου σε 30 λεπτά έγχυση ακολουθούμενη από συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 8 mg/h για 23,5 ώρες, τιμές ενδογαστρικού pH μεγαλύτερες από 4 και pH μεγαλύτερες από 6 διατηρήθηκαν για διάστημα 21 ώρες και 11-13 ώρες, κατά μέσο όρο, αντίστοιχα για 24 ώρες σε υγιή άτομα.

*Θεραπευτική δράση στην έκκριση γαστρικού οξέος*

Η επούλωση της οισοφαγίτιδας από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση με 40 mg εσομεπραζόλης per os επιτυγχάνεται στο 78% περίπου των ασθενών μετά από τέσσερις εβδομάδες και στο 93% μετά από οκτώ εβδομάδες θεραπείας.

Σε μία τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο κλινική μελέτη, οι ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους επιβεβαιωμένου ενδοσκοπικά και χαρακτηριζόμενο ως Forrest Ia, Ib, IIa ή IIb (9%, 43%, 38% και 10% αντίστοιχα) τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν εσομεπραζόλη διάλυμα για έγχυση (n=375) ή εικονικό φάρμακο (n=389). Μετά από ενδοσκοπική αιμόσταση, οι ασθενείς έλαβαν είτε 80 mg εσομεπραζόλης ως ενδοφλέβια έγχυση για 30 λεπτά ακολουθούμενη από συνεχή έγχυση 8 mg ανά ώρα ή εικονικό φάρμακο για 72 ώρες. Μετά την αρχική περίοδο των 72 ωρών, όλοι οι ασθενείς έλαβαν από του στόματος 40 mg εσομεπραζόλης για 27 ημέρες για καταστολή του οξέος. H εμφάνιση επαναιμορραγίας μέσα σε 3 ημέρες ήταν 5,9% στην ομάδα που χορηγήθηκε εσομεπραζόλη, σε σύγκριση με 10,3% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Στις 30 ημέρες μετά την θεραπεία, η εμφάνιση επαναιμορραγίας στην ομάδα που χορηγήθηκε εσομεπραζόλη έναντι της ομάδας του εικονικού φαρμάκου ήταν 7,7% έναντι 13,6%.

*Άλλες δράσεις που σχετίζονται με την αναστολή έκκρισης του οξέος*

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιεκκριτικά φαρμακευτικά προϊόντα τα επίπεδα της γαστρίνης στον ορό αυξάνονται ως απάντηση στη μειωμένη έκκριση οξέος. Επίσης η CgA αυξάνεται λόγω της μειωμένη γαστρικής οξύτητας. Το αυξημένο επίπεδο της CgA μπορεί να παρεμποδίσει τους διαγνωστικούς ελέγχους νευροενδοκρινών όγκων. Βιβλιογραφικές αναφορές δείχνουν ότι η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τη μέτρηση της CgA. Αν η CgA και τα επίπεδα γαστρίνης δεν έχουν ομαλοποιηθεί μετά από 5 ημέρες, οι μετρήσεις πρέπει να επαναληφθούν 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας esomeprazole.

Αύξηση στον αριθμό των ECL-κυττάρων που πιθανά σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων της γαστρίνης στον ορό έχει παρατηρηθεί σε παιδιά και ενήλικες, κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με εσομεπραζόλη. Τα ευρήματα δεν παρουσιάζουν κανένα κλινικό ενδιαφέρον.

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με αντιεκκριτικά φάρμακα έχει αναφερθεί η εμφάνιση κυστικής διάτασης των γαστρικών αδένων, με κάπως αυξημένη συχνότητα. Οι αλλαγές αυτές είναι ένα φυσιολογικό επακόλουθο της έντονης αναστολής της έκκρισης οξέος, είναι καλοήθεις και φαίνεται ότι είναι αναστρέψιμες.

Μειωμένη γαστρική οξύτητα για κάθε λόγο συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, αυξάνει τον αριθμό των γαστρικών βακτηρίων που φυσιολογικά υπάρχουν στον γαστρεντερικό σωλήνα. Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να οδηγήσει σε μικρή αύξηση του κινδύνου γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από

*Salmonella* και *Campylobacter* και σε νοσοκομειακούς ασθενείς από Clostridium difficile.

*Παιδιατρικός Πληθυσμός*

Σε μια ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη (98 ασθενείς ηλικίας 1-11 μηνών) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΓΟΠΝ. Χορηγήθηκε εσομεπραζόλη από του στόματος 1 mg/kg μια φορά την ημέρα για 2 εβδομάδες (ανοικτή φάση) και 80 ασθενείς συμπεριελήφθησαν για 4 επιπλέον εβδομάδες (διπλά τυφλή, θεραπεία-φάση απόσυρσης). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ την ομάδα της εσομεπραζόλης και του εικονικού φαρμάκου ως προς το κύριο τελικό σημείο

του χρόνου διακοπής λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων.

Σε μια ελεγχόμενη μελέτη με εικονικό φάρμακο (52 ασθενείς ηλικίας<1 μηνός) αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια σε ασθενείς με συμπτώματα ΓΟΠΝ. Χορηγήθηκε εσομεπραζόλη 0,5 mg/kg από του στόματος μια φορά την ημέρα το λιγότερο για 10 ημέρες. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ την ομάδα της εσομεπραζόλης και του εικονικού φαρμάκου ως προς το κύριο τελικό σημείο, την αλλαγή από την αρχική τιμή του αριθμού των περιστατικών των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ.

Τα αποτελέσματα από τις παιδιατρικές μελέτες έδειξαν εξάλλου ότι 0,5 mg/kg και 1,0 mg/kg εσομεπραζόλης σε ηλικίες βρεφών <1 μηνός και 1 έως 11 μηνών, αντίστοιχα, μείωσε το μέσο ποσοστό του χρόνου με ενδο-οισοφαγικό pH<4.

Το προφίλ ασφαλείας εμφανίστηκε να είναι παρόμοιο με αυτό που παρατηρήθηκε στους ενήλικες.

Σε παιδιατρική μελέτη ασθενών με συμπτώματα ΓΟΠΝ (<1 με 17 ετών) που ελάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία αναστολέων της αντλίας πρωτονίων, 61% των παιδιών παρουσίασαν σε μικρό βαθμό υπερπλασία των ECL-κυττάρων άνευ κλινικής σημασίας και χωρίς ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας και καρκινοειδών όγκων.

**5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

*Κατανομή*

Ο φαινόμενος όγκος κατανομής στη σταθεροποιημένη κατάσταση σε υγιή άτομα είναι περίπου 0,22 l/Kg βάρους σώματος. Η εσομεπραζόλη συνδέεται με τις πρωτεΐνες σε ποσοστό 97%.

*Μεταβολισμός και απέκκριση.*

Η εσομεπραζόλη μεταβολίζεται εξ ολοκλήρου από το ενζυμικό σύστημα του κυτοχρώματος P450 (CYP). Ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης κατά το μεγαλύτερο μέρος, εξαρτάται από το πολυμορφικό CYP2C19, που είναι υπεύθυνο για τον σχηματισμό των υδρόξυ- και δεσμεθυλ- μεταβολιτών της εσομεπραζόλης. Το υπόλοιπο μέρος του μεταβολισμού εξαρτάται από μια άλλη ειδική ισομορφή, το CYP3C4, που είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό της σουλφονικής εσομεπραζόλης, κυρίου μεταβολίτη στο πλάσμα.

Οι ακόλουθες παράμετροι απεικονίζουν κυρίως τη φαρμακοκινητική σε άτομα με λειτουργικό CYP2C19 ένζυμο, δηλαδή άτομα με δυνατότητα εκτεταμένου μεταβολισμού.

Η ολική κάθαρση πλάσματος είναι περίπου 17 l/h μετά από μία εφάπαξ δόση και περίπου 9 l/h μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Ο χρόνος ημιζωής της εσομεπραζόλης είναι περίπου 1,3 ώρες μετά από επαναλαμβανόμενες εφάπαξ ημερησίως χορηγήσεις. Η ολική έκθεση (AUC) αυξάνει μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Η αύξηση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη και έχει σαν αποτέλεσμα μία μη γραμμική σχέση δόσης-AUC μετά από

επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Αυτή η χρονο-δοσο-εξάρτηση οφείλεται στη μείωση του μεταβολισμού πρώτης διόδου και της συστηματικής κάθαρσης που πιθανά προκαλείται από την αναστολή του ενζύμου CYP2C19 από την εσομεπραζόλη και/ή τον σουλφονικό μεταβολίτη της.

Η εσομεπραζόλη απομακρύνεται εξ ολοκλήρου από το πλάσμα μεταξύ των δόσεων, χωρίς να εμφανίζεται τάση συσσώρευσης σε εφάπαξ ημερήσια χορήγηση.

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 40 mg χορηγούμενες με ενδοφλέβιες ενέσεις η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι περίπου 13,6 micromol/l. Η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα μετά από αντίστοιχες από του στόματος δόσεις είναι περίπου 4,6 micromol/l. Μία μικρότερη αύξηση (περίπου 30%) της ολικής έκθεσης μπορεί να εμφανισθεί, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση συγκριτικά με από του στόματος χορήγηση. Υπάρχει μία γραμμική αύξηση σε σχέση με τη δόση της ολικής έκθεσης μετά από ενδοφλέβια χορήγηση εσομεπραζόλης με έγχυση διάρκειας 30 λεπτών (40 mg, 80 mg ή 120 mg) ακολουθούμενη από μία συνεχή έγχυση (4 mg/h ή 8 mg/h) για 23,5 ώρες.

Οι κύριοι μεταβολίτες της εσομεπραζόλης δεν έχουν καμιά δράση στην έκκριση γαστρικού οξέος. Το 80% περίπου της από του στόματος χορηγούμενης δόσης της εσομεπραζόλης αποβάλλεται υπό τη μορφή μεταβολιτών στα ούρα και το υπόλοιπο στα κόπρανα. Λιγότερο από 1% της αρχικής ουσίας βρίσκεται στα ούρα.

*Ειδικές ομάδες ασθενών*

Περίπου 2,9±1,5% του πληθυσμού παρουσιάζει έλλειψη λειτουργικού CYP2C19 ενζύμου είναι δηλαδή άτομα με μικρή δυνατότητα μεταβολισμού. Στα άτομα αυτά πιθανώς η εσομεπραζόλη μεταβολίζεται κυρίως από το CYP3A4. Μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις 40 mg εσομεπραζόλης εφάπαξ ημερησίως, η μέση ολική έκθεση ήταν περίπου 100% μεγαλύτερη σε άτομα με μικρή δυνατότητα μεταβολισμού από ότι σε άτομα που έχουν λειτουργικό CYP2C19 ένζυμο (άτομα με δυνατότητα εκτεταμένου μεταβολισμού). Η μέση

τιμή των μέγιστων συγκεντρώσεων στο πλάσμα αυξήθηκε περίπου 60%. Παρόμοιες διαφορές έχουν παρατηρηθεί σε ενδοφλέβια χορήγηση εσομεπραζόλης. Τα ευρήματα αυτά δεν έχουν καμιά επίπτωση στη δοσολογία της εσομεπραζόλης.

Ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης δεν αλλάζει σημαντικά στους ηλικιωμένους (71-80 ετών).

Μετά από μία εφάπαξ από του στόματος δόση 40 mg εσομεπραζόλης η μέση συνολική έκθεση είναι περίπου 30% μεγαλύτερη στις γυναίκες από τους άντρες. Δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά μεταξύ των δύο φύλων μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Παρόμοιες διαφορές έχουν παρατηρηθεί σε ενδοφλέβια χορήγηση εσομεπραζόλης. Τα ευρήματα αυτά δεν έχουν καμιά επίπτωση στη δοσολογία της εσομεπραζόλης.

Ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης μπορεί να επηρεαστεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική ανεπάρκεια. Ο ρυθμός μεταβολισμού μειώνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια με αποτέλεσμα το διπλασιασμό της συνολικής έκθεσης στην εσομεπραζόλη. Για τον λόγο αυτό, σε ασθενείς με σοβαρή ανεπάρκεια που πάσχουν από ΓΟΠΝ δεν πρέπει να χορηγείται δόση μεγαλύτερη από 20 mg. Σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους και

σοβαρή ηπατική ανεπάρκεια, μετά από μία αρχική δόση εφόδου 80 mg, μπορεί να είναι επαρκής μία μέγιστη δόση για συνεχή ενδοφλέβια έγχυση 4 mg/h για 71,5 ώρες. Η εσομεπραζόλη ή οι κύριοι μεταβολίτες της δεν παρουσιάζουν τάση συσσώρευσης, όταν χορηγούνται εφάπαξ ημερησίως*.*

Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. Καθώς οι νεφροί είναι υπεύθυνοι για την απέκκριση των μεταβολιτών της εσομεπραζόλης, αλλά όχι για την απομάκρυνση της αρχικής ουσίας, ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης δεν αναμένεται να αλλάξει σε ασθενείς με διαταραγμένη νεφρική λειτουργία.

*Παιδιατρικός πληθυσμός*

Σε μία τυχαιοποιημένη, ανοικτή, πολυεθνική, μελέτη με επαναλαμβανόμενες δόσεις, χορηγήθηκε εσομεπραζόλη εφάπαξ ημερησίως ως 3-λεπτη ένεση σε διάστημα τεσσάρων ημερών. Η μελέτη περιλάμβανε συνολικά 59 παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 0 έως 18 ετών, εκ των οποίων οι 50 ασθενείς (7 παιδιά στην ηλικιακή ομάδα 1 έως 5 ετών) ολοκλήρωσαν τη μελέτη και αξιολογήθηκαν ως προς τη φαρμακοκινητική της εσομεπραζόλης.

Ο παρακάτω πίνακας περιγράφει τη συστηματική έκθεση στην εσομεπραζόλη μετά από ενδοφλέβια χορήγηση ως 3-λεπτη ένεση σε παιδιατρικούς ασθενείς και υγιείς ενήλικες εθελοντές. Οι τιμές στον πίνακα είναι γεωμετρικού τύπου (εύρος). Η δόση των 20 mg για ενήλικες χορηγήθηκε ως έγχυση 30 λεπτών. Το Css, max μετρήθηκε 5 λεπτά μετά τη δόση σε όλες τις παιδικές ομάδες και 7 λεπτά μετά τη δόση σε ενήλικες για τη δόση των 40 mg, και μετά τη διακοπή της έγχυσης σε ενήλικες για τη δόση 20 mg.

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Ηλικιακή ομάδα** | **Ομάδα δόσης** | **AUC (μmol\*h/l)** | **Css,max (μmol/l)** |
| 0-1 μηνών\* | 0,5 mg/kg (n=6) | 7,5 (4,5-20,5) | 3,7 (2,7-5,8) |
| 1-11 μηνών \* | 1,0 mg/kg (n=6) | 10,5 (4,5-22,2) | 8,7 (4,5-14,0) |
| 1-5 ετών | 10 mg (n=7) | 7,9 (2,9-16,6) | 9,4 (4,4-17,2) |
| 6-11 ετών | 10 mg (n=8) | 6,9 (3,5-10,9) | 5,6 (3,1-13,2) |
| 20 mg (n=8)  20 mg (n=6)\*\* | 14,4 (7,2-42,3)  10,1 (7,2-13,7) | 8,8 (3,4-29,4)  8,1 (3,4-29,4) |
| 12-17 ετών | 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) |
| Ενήλικες | 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) |

\* Ένας ασθενής στην ηλικιακή ομάδα 0 έως 1 μηνός ορίστηκε ως έναν ασθενής με διορθωμένη ηλικία ≥32 πλήρων εβδομάδων και <44 πλήρων εβδομάδων, όπου διορθωμένη ηλικία ήταν το άθροισμα της ηλικίας κύησης και της ηλικίας μετά τη γέννηση σε πλήρεις εβδομάδες. Ένας ασθενής στην ηλικιακή ομάδα ηλικίας 1 έως 11 μηνών είχε μια διορθωμένη ηλικία ≥ 44 πλήρων εβδομάδων.

\*\* Δύο ασθενείς αποκλείστηκαν, ένας πιθανώς με μικρή δυνατότητα μεταβολισμού του CYP2C19 και ένας σε ταυτόχρονη θεραπεία με αναστολέα του CYP3A4.

Προβλέψεις βασισμένες σε μοντέλο δείχνουν ότι οι Css, max μετά από ενδοφλέβια χορήγηση εσομεπραζόλης ως 10-λεπτες, 20-λεπτες και 30-λεπτες εγχύσεις θα μειωθούν κατά μέσο όρο 37% έως 49%, 54% έως 66% και 61% έως 72%, αντίστοιχα, σε όλες τις ηλικιακές ομάδες και τις ομάδες δόσεων σε σύγκριση με το όταν η δόση χορηγείται ως 3-λεπτη ένεση.

**5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια**

Οι προκλινικές μελέτες δεν έδειξαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, βάσει των συμβατικών μελετών τοξικότητας μετά από εφάπαξ ή επαναλαμβανόμενη χορήγηση, εμβρυοτοξικότητας και μεταλλαξιογόνου δράσης. Μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους με το ρακεμικό μίγμα, χορηγούμενο από του στόματος, έδειξαν υπερπλασία των γαστρικών ECL-κυττάρων και καρκινοειδή. Οι δράσεις αυτές στο γαστρικό είναι αποτέλεσμα της

παρατεταμένης και έντονης υπεργαστριναιμίας ως επακόλουθο της μειωμένης έκκρισης του γαστρικού οξέος και παρατηρούνται μετά από μακρόχρονη θεραπεία σε αρουραίους με αναστολείς της έκκρισης γαστρικού οξέος. Στο μη κλινικό πρόγραμμα της ενδοφλέβιας μορφής της εσομεπραζόλης δεν υπήρξε ένδειξη για ερεθισμό των αγγείων, αλλά παρατηρήθηκε μία μικρή ιστική φλεγμονώδης αντίδραση στο σημείο της ένεσης μετά από υποδόρια χορήγηση (παραφλεβικά). Βλέπε λήμμα 4.8.

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

**6.1 Κατάλογος των εκδόχων**

Disodium edetate dihydrate

Sodium hydroxide

**6.2 Ασυμβατότητες**

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός από αυτά που αναφέρονται στο λήμμα 6.6.

**6.3 Διάρκεια ζωής**

24 μήνες.

*Διάρκεια ζωής μετά την ανασύσταση*

Η χημική και φυσική σταθερότητα του ανασυσταθέντος διαλύματος κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 12 ώρες στους 30ο C. Από μικροβιολογική άποψη το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι χρόνοι αποθήκευσης κατά τη χρήση και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κανονικά δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες στους 5oC, εκτός εάν η ανασύσταση έγινε κάτω από ελεγχόμενες και με αξιολογημένη αξιοπιστία άσηπτες συνθήκες.

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

Φυλάσσεται στον αρχικό περιέκτη ούτως ώστε να προστατεύεται από το φως. Τα φιαλίδια ωστόσο μπορούν να φυλάσσονται εκτεθειμένα στο κανονικό φως δωματίου, έξω από το κουτί, μέχρι 24 ώρες. Να μη φυλάσσεται σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30ο C.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Διαυγές γυάλινο φιαλίδιο Τύπου Ι των 5ml το οποίο σφραγίζει με σκούρο γκρι πλαστικό υπόπωμα, καπάκι από αλουμίνιο και πλαστική ασφάλεια.

Συσκευασίες: 1 φιαλίδιο, 10 φιαλίδια

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Οδηγίες για χρήση, χειρισμό και απόρριψη**

Το ανασυσταθέν διάλυμα πριν την χρήση πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων ή εμφάνισης χρωματισμού. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα. Μόνο για εφάπαξ χρήση.

Εάν δεν απαιτείται όλο το ανασυσταθέν περιεχόμενο του φιαλιδίου, το διάλυμα που δεν χρησιμοποιήθηκε πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις τοπικές απαιτήσεις.

**Ένεση 40 mg**

Το ενέσιμο διάλυμα (8 mg/ml) παρασκευάζεται προσθέτοντας στο φιαλίδιο των 40 mg της εσομεπραζόλης 5 ml χλωριούχου νατρίου 0,9% για ενδοφλέβια χρήση.

Το ανασυσταθέν διάλυμα για ένεση είναι κίτρινο.

**Έγχυση 40 mg**

Το διάλυμα για έγχυση παρασκευάζεται διαλύοντας το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου με

εσομεπραζόλη 40 mg σε ποσότητα μέχρι 100 ml χλωριούχου νατρίου 0,9% για ενδοφλέβια

χρήση.

**Έγχυση 80 mg**

Το διάλυμα για έγχυση παρασκευάζεται διαλύοντας τα περιεχόμενα δύο φιαλιδίων με εσομεπραζόλη 40 mg σε ποσότητα μέχρι 100 ml χλωριούχου νατρίου 0,9% για ενδοφλέβια χρήση.

Το ανασυσταθέν διάλυμα για έγχυση είναι κίτρινο.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

ΦΑΡΜΑΤΕΝ ΕΛΛΑΣ Α.Ε.Β.Ε.

Λ. ΜΑΡΑΘΩΝΟΣ 144

15351, ΠΑΛΛΗΝΗ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΕΛΛΑΔΑ

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**9. HMEΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

**10. HMEΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΕΩΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**