**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

DEMOLOX 40 mg Κόνις για ενέσιμο διάλυμα και διάλυμα προς έγχυση

**2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**

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

Έκδοχα με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο περιέχει <1 mmol νάτριο.

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

**3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ**

Κόνις για ενέσιμο διάλυμα και διάλυμα προς έγχυση .

Λευκή έως υπόλευκη πορώδης μάζα ή κόνις.

**4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**

Το DEMOLOX ως ενέσιμο διάλυμα και διάλυμα για έγχυση ενδείκνυται στους ενήλικες ως:

* 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.

Το DEMOLOX ως ενέσιμο διάλυμα και διάλυμα για έγχυση ενδείκνυται σεπαιδιά και εφήβους ηλικίας 1-18 ετών ως:

* 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 παράγραφο 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 ή το ήμισυ 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 παράγραφο 6.3 για διάρκεια ζωής του ανασυσταθέντος διαλύματος).

Ειδικοί Πληθυσμοί

*Ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία*

Σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια καθώς υπάρχει περιορισμένη εμπειρία (βλέπε παράγραφο 5.2).

##### Ασθενείς με μειωμένη ηπατική λειτουργία

ΓΟΠΝ: Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, η μέγιστη ημερήσια δοσολογία δεν πρέπει να ξεπερνά τα 20 mg DEMOLOX (βλέπε παράγραφο 5.2).

Αιμορραγικά έλκη: Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, μετά την αρχική δόση εφόδου 80 mg DEMOLOX για έγχυση, μπορεί να είναι επαρκής η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση 4 mg/h για 71,5 ώρες (βλέπε παράγραφο 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**  | **Θεραπεία Διαβρωτικής οισοφαγίτιδας από παλινδρόμηση** | Συμπτωματική θεραπεία της ΓΟΠΝ |
| 1-11 Ετών | Βάρος <20 kg: 10 mg μία φορά την ημέραΒάρος ≥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 παράγραφο 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 ή το ήμισυ 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 στη δραστική ουσία , σε άλλες υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

**4.4 Ειδικές 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 DEMOLOXμπορεί να ανακουφίσει από τα συμπτώματα, καθυστερώντας έτσι την διάγνωση.

## Γαστρεντερικές λοιμώξεις

## Η θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να οδηγήσει σε μικρή αύξηση του κινδύνου γαστρεντερικών λοιμώξεων όπως από Salmonella και Campylobacter.

Απορρόφηση βιταμίνης Β12

Η εσομεπραζόλη, όπως όλα τα φάρμακα που καταστέλλουν την παραγωγή οξέων, μπορούν να μειώσουν την απορρόφηση της βιταμίνης Β12 (κυανοκοβαλαμίνης) λόγω της υπο-ή αχλωρυδρίας. Αυτό θα πρέπει να εξετάζεται σε ασθενείς υπό μακροχρόνια θεραπεία με μειωμένες αποθήκες του οργανισμού ή παράγοντες κινδύνου για μειωμένη απορρόφηση βιταμίνης Β12.

## Υπομαγνησιαιμία

## Σοβαρή υπομαγνησιαιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs), όπως εσομεπραζόλη για τουλάχιστον τρεις μήνες, και στις περισσότερες περιπτώσεις, για ένα χρόνο. Σοβαρές εκδηλώσεις υπομαγνησιαιμίας όπως η κόπωση, τέτανος, παραλήρημα, σπασμοί, ζάλη και κοιλιακή αρρυθμία μπορεί να συμβούν αλλά μπορεί να αρχίσουν ύπουλα και να αγνοηθούν. Στους ασθενείς που έχουν επηρεασθεί περισσότερο, η υπομαγνησιαιμία βελτιώθηκε μετά την αντικατάσταση του μαγνησίου και διακοπή των αναστολέων αντλίας πρωτονίων (PPIs).

## Για τους ασθενείς που αναμένεται να είναι σε παρατεταμένη θεραπεία ή που λαμβάνουν PPIs με διγοξίνη ή φαρμακευτικά προϊόντα που μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησιαιμία (π.χ. διουρητικά), οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εξετάσουν τη μέτρηση των επιπέδων μαγνησίου πριν την έναρξη της θεραπείας με PPIs και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

## Κίνδυνος κατάγματος

## Αναστολείς αντλίας πρωτονίων, ειδικά αν χρησιμοποιηθούν σε υψηλές δόσεις και σε μεγάλες διάρκειες (> 1 έτος), μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο του ισχίου, του καρπού και του κατάγματος της σπονδυλικής στήλης, κυρίως σε ηλικιωμένους ή παρουσία άλλων αναγνωρισμένων παραγόντων κινδύνου. Μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να αυξήσουν τον συνολικό κίνδυνο κατάγματος κατά 10-40%. Ένα μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς σε κίνδυνο οστεοπόρωσης πρέπει να λαμβάνουν φροντίδα σύμφωνα με τις τρέχουσες κλινικές κατευθυντήριες γραμμές και θα πρέπει να έχουν επαρκή πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου.

## Συνδυασμός με άλλα φάρμακα

## Δεν συνιστάται συγχορήγηση εσομεπραζόλης με αταζαναβίρη (βλέπε παράγραφο 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 είναι αναστολέας του CYP2C19. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με εσομεπραζόλη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα αλληλεπίδρασης με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C19. Αλληλεπίδραση παρατηρείται μεταξύ κλοπιδογρέλης και ομεπραζόλης (βλέπε παράγραφο 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 CgA μπορεί να επηρεάσει τις εξετάσεις για νευροενδοκρινικούς όγκους. Για να αποφευχθεί αυτή η επιρροή, θα πρέπει η θεραπεία με εσομεπραζόλη, να σταματά για τουλάχιστον πέντε ημέρες πριν από τις CgA μετρήσεις (βλέπε παράγραφο 5.1).

Υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος (ΥΔΕΛ)

Οι αποκλειστές αντλίας πρωτονίων σχετίζονται με σπάνια περιστατικά υποξέως δερματικού ερυθηματώδους λύκου. Εάν παρατηρηθούν βλάβες, ιδίως σε περιοχές του δέρματος που εκτίθενται στον ήλιο, συνοδευόμενες από αρθραλγία, ο ασθενής πρέπει να αναζητήσει άμεσα ιατρική βοήθεια και οι επαγγελματίες του τομέα της υγείας πρέπει να εξετάσουν το ενδεχόμενο διακοπής της χορήγησης DEMOLOX. Η εμφάνιση οξέος δερματικού ερυθηματώδους λύκου μετά από τη χορήγηση αποκλειστή αντλίας πρωτονίου ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο οξέος δερματικού ερυθηματώδους λύκου με άλλους αποκλειστές αντλίας πρωτονίου.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1mmol νατρίου (23mg) ανά φιαλίδιο, δηλαδή ουσιαστικά είναι «ελεύθερο νατρίου».

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Επίδραση της εσομεπραζόλης στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Αναστολείς της πρωτεάσης

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 μία φορά την ημέρα) 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 μία φορά την ημέρα χωρίς ομεπραζόλη 20 mg μία φορά την ημέρα. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (40 mg μία φορά την ημέρα) 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%. Λόγω των παρόμοιων φαρμακοδυναμικών δράσεων και φαρμακοκινητικών ιδιοτήτων της ομεπραζόλης και της εσομεπραζόλης, η συγχορήγηση εσομεπραζόλης με αταζαναβίρη δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο 4.4) και η συγχορήγηση εσομεπραζόλης με νελφιναβίρη αντενδείκνυται (βλέπε παράγραφο 4.3).

Για τη σακουιναβίρη (ταυτόχρονα με ριτοναβίρη) αναφέρθηκε αύξηση των επιπέδων ορού (80-100%) κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με θεραπεία ομεπραζόλης (40 mg μία φορά την ημέρα). Η θεραπεία με ομεπραζόλη 20 mg μία φορά την ημέρα δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της νταρουναβίρης (ταυτόχρονα με ριτοναβίρη) και της αμπρεναβίρης (ταυτόχρονα με ριτοναβίρη). Η θεραπεία με εσομεπραζόλη 20 mg μία φορά την ημέρα δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της αμπρεναβίρης (με ή χωρίς ριτοναβίρη). Η θεραπεία με ομεπραζόλη 40 mg μία φορά την ημέρα δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της λοπιναβίρης (ταυτόχρονα με ριτοναβίρη).

Μεθοτρεξάτη

Σε ορισμένους ασθενείς έχει αναφερθεί αύξηση των επιπέδων της μεθοτρεξάτης όταν συγχορηγείται μαζί με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων. Σε χορήγηση υψηλών δόσεων μεθοτρεξάτης μπορεί να χρειαστεί να εξεταστεί μια παροδική διακοπή της εσομεπραζόλης.

Τακρόλιμους

Η ταυτόχρονη χορήγηση της εσομεπραζόλης έχει αναφερθεί ότι αυξάνει τα επίπεδα της τακρόλιμους στον ορό. Μια ενισχυμένη παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της τακρόλιμους καθώς και της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης) πρέπει να εκτελούνται, καθώς και η προσαρμογή της δόση της τακρόλιμους εάν χρειάζεται.

Φαρμακευτικά προϊόντα των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το pH

Η καταστολή της γαστρικής οξύτητας κατά τη διάρκεια θεραπείας με εσομεπραζόλη και άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να μειώσει ή να αυξήσει την απορρόφηση κάποιων φαρμακευτικών προϊόντων των οποίων η απορρόφηση εξαρτάται από το γαστρικό pH. Όπως συμβαίνει με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα τα οποία μειώνουν την ενδογαστρική οξύτητα, η απορρόφηση φαρμακευτικών προϊόντων όπως η κετοκοναζόλη, η ιτρακοναζόλη και η ερλοτινίμπη 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 τη 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.

Φαρμακευτικά προϊόντα 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 φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP2C19, όπως η διαζεπάμη, σιταλοπράμη, ιμιπραμίνη, κλομιπραμίνη, φαινυτοΐνη κ.λ.π., μπορεί να αυξηθούν οι συγκεντρώσεις αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα και να χρειαστεί μείωση της δόσης τους.

Δεν έχουν διεξαχθεί in vivo μελέτες αλληλεπίδρασης με το υψηλό ενδοφλέβιο δοσολογικό σχήμα (80mg+8mg/h). Η επίδραση της εσομεπραζόλης στα φαρμακευτικά προϊόντα 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.

Διαζεπάμη

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.

Φαινυτοΐνη

Η ταυτόχρονη από του στόματος χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης και φαινυτοΐνης σε επιληπτικούς ασθενείς είχε σαν αποτέλεσμα την κατά 13% αύξηση των κατώτερων επιπέδων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα. Συνιστάται ο έλεγχος των συγκεντρώσεων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα όταν αρχίζει ή σταματά η θεραπεία με εσομεπραζόλη.

Βορικοναζόλη

Η ομεπραζόλη (40 mg εφάπαξ ημερησίως) αύξησε την Cmax και την AUCτ της βορικοναζόλης (υπόστρωμα του CYP2C19) κατά 15% και 41% αντίστοιχα.

Σιλοσταζόλη

Η ομεπραζόλη όπως η εσομεπραζόλη δρουν ως αναστολείς του CYP2C19. Σε μια διασταυρούμενη μελέτη η ομεπραζόλη χορηγούμενη σε υγιή άτομα σε δόσεις των 40 mg, αύξησε την Cmax και το AUC της σιλοσταζόλης κατά 18% και 26% αντίστοιχα και ενός από τους δραστικούς μεταβολίτες της κατά 29% και 69% αντίστοιχα.

Σισαπρίδη

Η ταυτόχρονη από του στόματος χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης και σισαπρίδης 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 (t1/2) της σισαπρίδης, αλλά δεν αύξησε σημαντικά τα υψηλότερα επίπεδα της σισαπρίδης στο πλάσμα. Το ελαφρά παρατεταμένο διάστημα QTc που παρατηρείται μετά τη χορήγηση της σισαπρίδης ως μονοθεραπεία, δεν παρουσίασε περαιτέρω παράταση όταν η σισαπρίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με εσομεπραζόλη.

Βαρφαρίνη

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 της από του στόματος εσομεπραζόλης, 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.

Κλοπιδογρέλη

Τα αποτελέσματα από μελέτες σε υγιή άτομα έχουν δείξει μια φαρμακοκινητική (ΡΚ) / φαρμακοδυναμική (PD) αλληλεπίδραση μεταξύ κλοπιδογρέλης (300 mg δόση φόρτισης / 75 mg ημερήσιας δόσης συντήρησης) και εσομεπραζόλης (40 mg από του στόματος ημερησίως) καταλήγοντας σε μειωμένη έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης κατά μέσο όρο κατά 40% και καταλήγοντας σε μειωμένη μέγιστη αναστολή (προκαλούμενη από τη διφοσφωνική αδενοσίνη (ADP)) της συσσωμάτωσης αιμοπεταλίων κατά μέσο όρο κατά 14%.

Όταν η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε μαζί με ένα συνδυασμό σταθερής δόσης εσομεπραζόλης

20mg + ακετυλοσαλικυλικού οξέος (ΑΣΟ) 81mg σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία κλοπιδογρέλης σε μια μελέτη με υγιή άτομα, υπήρχε μια μειωμένη έκθεση σχεδόν 40% του ενεργού μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης. Ωστόσο, τα ανώτατα επίπεδα αναστολής (προκαλούμενα από τη διφοσφωνική αδενοσίνη (ADP)) της συσσώρευσης των αιμοπεταλίων σε αυτά τα άτομα ήταν ίδια στις ομάδες προϊόντων κλοπιδογρέλης και κλοπιδογρέλης με συνδυασμό (εσομεπραζόλη + ΑΣΟ).

Αντιφατικά δεδομένα έχουν αναφερθεί από μελέτες παρατήρησης και κλινικές μελέτες ως προς τις κλινικές επιπλοκές αυτής της Φαρμακοκινητικής/Φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης εσομεπραζόλης αναφορικά με τα μείζονα καρδιαγγειακά συμβάματα. Προληπτικά, θα πρέπει να αποθαρρύνεται η ταυτόχρονη χρήση της κλοπιδογρέλης.

Φαρμακευτικά προϊόντα που έχουν διερευνηθεί, χωρίς κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση

*Αμοξικιλλίνη ή κινιδίνη*

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

##### Ναπροξένη ή ροφεκοξίμπη

##### Μελέτες αξιολόγησης συγχορήγησης εσομεπραζόλης είτε με ναπροξένη ή ροφεκοξίμπη δεν εντόπισαν κλινικά σημαντικές φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιων μελετών.

##### Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της εσομεπραζόλης

*Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP2C19 και/ή CYP3A4*

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 αύξησε την AUCτ 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 δυσλειτουργία και όπου απαιτείται μακρόχρονη θεραπεία.

*Φαρμακευτικά προϊόντα που επάγουν το CYP2C19 και/ή CYP3A4*

Φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επάγουν 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν διεξαχθεί μόνο σε ενήλικες.

**4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

Κύηση

**Μια μέτρια ποσότητα δεδομένων από έγκυες γυναίκες (μεταξύ 300-1000 αποτελεσμάτων εγκυμοσύνης) δείχνει ότι δεν υπάρχει δυσπλασία ή εμβρυική / νεογνική τοξικότητα της εσομεπραζόλης.** Με το ρακεμικό μίγμα, τα στοιχεία της ομεπραζόλης σε μεγαλύτερο αριθμό κυήσεων από επιδημιολογικές μελέτες δεν υποδεικνύουν ούτε δυσμορφική ούτε εμβρυοτοξική δράση.

Οι μελέτες σε ζώα με την εσομεπραζόλη δεν έχουν δείξει άμεσες ή έμμεσες βλαπτικές επιδράσεις στην ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες σε ζώα με το ρακεμικό μίγμα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαπτικές επιδράσεις όσον αφορά την κύηση, τον τοκετό ή την ανάπτυξη του νεογνού. Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται DEMOLOX σε εγκύους.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό αν η εσομεπραζόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία στις επιπτώσεις της εσομεπραζόλης σε νεογέννητα /βρέφη.

Η εσομεπραζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της γαλουχίας.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα με το ρακεμικό μείγμα ομεπραζόλης, χορηγούμενη από του στόματος, δεν δείχνουν επιδράσεις όσον αφορά τη γονιμότητα.

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

Η εσομεπραζόλη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης ή χειρισμού μηχανών. Ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη (όχι συχνή) και θολή όραση (όχι συχνή) έχουν αναφερθεί (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν οι ασθενείς επηρεάζονται, δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

**4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια και ναυτία είναι μεταξύ εκείνων των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί πιο συχνά σε κλινικές δοκιμές (και επίσης από τη χρήση μετά την κυκλοφορία). Επιπλέον, το προφίλ ασφαλείας είναι παρόμοιο για διαφορετικές φαρμακοτεχνικές μορφές, ενδείξεις θεραπείας, ηλικιακές ομάδες και πληθυσμούς ασθενών. Δεν έχουν διαπιστωθεί δοσοεξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών

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).

| **Κατηγορία οργανικού συστήματος** | **Συχνότητα**  | **Ανεπιθύμητες ενέργειες** |
| --- | --- | --- |
| 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 |
| Μη γνωστές  | Υπομαγνησιαιμία (βλέπε παράγραφο 4.4), σοβαρή υπομαγνησιαιμία μπορεί να συσχετιστεί με υπασβαιστιαιμία.Η υπομαγνησιαιμία μπορεί επίσης να συσχετιστεί με 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 | Συνήθεις | 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) |
| Μη γνωστές | Υποξύς δερματικός ερυθηματώδης λύκος (βλ. παράγραφο 4.4). |
| Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών | Όχι συχνές | Κάταγμα του ισχίου, του καρπού ή της σπονδυλικής στήλης (βλέπε παράγραφο 4.4) |
| Σπάνιες  | Αρθραλγίες, μυαλγίες  |
| Πολύ σπάνιες  | Μυϊκή αδυναμία  |
| Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών | Πολύ σπάνιες | Διάμεση νεφρίτιδα: σε μερικούς ασθενείς, η νεφρική ανεπάρκεια έχει αναφερθεί ταυτόχρονα |
| Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών | Πολύ 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 παράγραφο 5.3.

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

*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 παράγραφο 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 ασφαλείας της εσομεπραζόλης και δεν εντοπίστηκαν νέα θέματα ασφάλειας.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες

**Για Ελλάδα:** μέσω του Εθνικού Οργανισμού Φαρμάκων, Μεσογείων 284 ΤΚ 15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040380/337, Φαξ: + 30 21 06549585, Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>,

**Για Κύπρο:** μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στις Φαρμακευτικές Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Φαξ: + 357 22608649, Ιστότοπος: [www.moh.gov.cy/phs](http://www.moh.gov.cy/phs).

**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 γι’ 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: Φάρμακα για διαταραχές της γαστρικής έκκρισης, 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 στοχευμένου μηχανισμού δράσης. Είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας της αντλίας πρωτονίων στα τοιχωματικά κύτταρα. Το R- και το S-ισομερές της ομεπραζόλης έχουν παρόμοια φαρμακοδυναμική δράση.

Μηχανισμός δράσης

Η εσομεπραζόλη είναι μια ασθενής βάση που συγκεντρώνεται και μετατρέπεται σε δραστική μορφή στοπολύ 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.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Μετά από πέντε ημέρες από του στόματος χορήγηση δόσης 20 mg και 40 mgεσομεπραζόλης σε ασθενείς με συμπτωματική γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, τιμές ενδογαστρικού pH μεγαλύτερες από 4 διατηρήθηκαν γιαδιάστημα 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.

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

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 (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 εσομεπραζόλη 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%.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιεκκριτικά φαρμακευτικά προϊόντα, τα επίπεδα της γαστρίνης στον ορό αυξάνονται ως απάντηση στη μειωμένη έκκριση οξέος. Η χρωμογρανίνη Α (CgA) αυξάνεται επίσης λόγω της μειωμένη γαστρικής οξύτητας. Αναφορές βιβλιογραφίας δείχνουν ότι η θεραπεία με αναστολείς αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον 5 ημέρες πριν την μέτρηση της CgA. Εάν η CgA και τα επίπεδα γαστρίνης δεν έχουν έρθει σε φυσιολογικά επίπεδα μετά από 5 ημέρες, οι μετρήσεις θα πρέπει να επαναληφθούν σε 14 ημέρες μετά τη διακοπή της θεραπείας με εσομεπραζόλη.

Αύξηση στον αριθμό των ECL-κυττάρων που πιθανά σχετίζεται με την αύξηση των επιπέδων της γαστρίνης στον ορό έχει παρατηρηθεί τόσο σε παιδιά όσο και ενήλικες κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με εσομεπραζόλη.

Τα ευρήματα θεωρείται ότι δεν έχουν κλινική σημασία.

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με αντιεκκριτικά φαρμακευτικά προϊόντα 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 νοσηλευόμενους ασθενείς πιθανώς επίσης 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 της ομάδας 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 της ομάδας της εσομεπραζόλης και του εικονικού φαρμάκου ως προς το κύριο τελικό σημείο ή 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 μια μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρομική νόσο (<1 έως 17 ετών) που ελάμβαναν μακροχρόνια θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, το 61% των παιδιών ανέπτυξε μικρού βαθμού υπερπλασία των ECL-κυττάρων με άγνωστη κλινική σημασία και χωρίς ανάπτυξη ατροφικής γαστρίτιδας ή 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 του πλάσματος σε ποσοστό 97%.

Μεταβολισμός

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.

Απέκκριση

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 στο πλάσμα είναι περίπου 1,3 ώρες μετά από επαναλαμβανόμενες εφάπαξ ημερησίως δόσεις.

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

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.

Γραμμικότητα/μη-γραμμικότητα

Η ολική έκθεση (AUC) αυξάνει μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις της εσομεπραζόλης. Η αύξηση αυτή είναι δοσοεξαρτώμενη και έχει σαν αποτέλεσμα μία μη γραμμική σχέση δόσης-AUC μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Αυτή η χρονο- και 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.

Μετά από επαναλαμβανόμενες δόσεις 40 mg χορηγούμενες με ενδοφλέβιες ενέσεις, η μέγιστη συγκέντρωση στο πλάσμα είναι περίπου 13,6 micromol/l. Η μέση 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 την 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.

Ειδικές ομάδες ασθενών

*Ατομα με μικρή δυνατότητα μεταβολισμού*

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 από του στόματος 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.

*Φύλο*

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 εφάπαξ χορηγήσεις. Παρόμοιες διαφορές έχουν παρατηρηθεί σε ενδοφλέβια χορήγηση εσομεπραζόλης. Τα ευρήματα αυτά δεν έχουν καμιά επίπτωση στη δοσολογία της εσομεπραζόλης.

*Ηπατική δυσλειτουργία*

Ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης μπορεί να επηρεαστεί σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργεία. Ο ρυθμός μεταβολισμού μειώνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργεία με αποτέλεσμα το διπλασιασμό της συνολικής έκθεσης στην εσομεπραζόλη. Για το λόγο αυτό, σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργεία που πάσχουν από ΓΟΠΝ δεν πρέπει να χορηγείται δόση μεγαλύτερη από 20 mg. Σε ασθενείς με αιμορραγία πεπτικού έλκους και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, μετά από μία αρχική δόση εφόδου 80 mg, μπορεί να είναι επαρκής μία μέγιστη συνεχής ενδοφλέβια δόση έγχυσης 4 mg/h για 71,5 ώρες. Η εσομεπραζόλη ή οι κύριοι μεταβολίτες της δεν παρουσιάζουν τάση συσσώρευσης όταν χορηγούνται εφάπαξ ημερησίως*.*

*Νεφρική δυσλειτουργία*

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.

*Ηλικιωμένοι*

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

*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 περιελάμβανε 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 υγιή ενήλικα άτομα. Οι τιμές στον πίνακα αντιστοιχούν στους γεωμετρικούς μέσους (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 ένας 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 συγκριτικά με τις τιμές που προκύπτουν μετά από δόση χορηγούμενη ως 3-λεπτη ένεση.

**5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Μη-κλινικά δεδομένα δεν έδειξαν κάποιο ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο, βάσει των συμβατικών μελετών φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση, γονοτοξικότητας, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και την ανάπτυξη. Ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν σε κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση ήταν ως εξής:

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 παράγραφο 4.8).

**6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

**6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Αιθυλενοδιαμινοτετραοξικό νάτριο

Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pΗ)

* 1. **Ασυμβατότητες**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να χρησιμοποιείται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6

* 1. **Διάρκεια ζωής**

21 μήνες.

## **Διάρκεια ζωής μετά την ανασύσταση**

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει αποδειχθεί για 12 ώρες στους (30±2)οC. Από μικροβιολογική άποψη το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως.

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

Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως. Τα φιαλίδια ωστόσο μπορούν να φυλάσσονται εκτεθειμένα στο φυσιολογικό εσωτερικό φωτισμό, έξω από το κουτί, μέχρι 24 ώρες. Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 30οC.

**6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδιο από διαυγές άχρωμο γυαλί, τύπου Ι. Πώμα από βρωμοβουτυλικό ελαστικό. Καπάκι από αλουμίνιο και πλαστικό αποσπώμενο καπάκι.

Συσκευασίες: 1, 5, 10, 20 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

**6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Το ανασυσταθέν διάλυμα πριν την χορήγηση πρέπει να ελέγχεται οπτικά για την ύπαρξη σωματιδίων ή αποχρωματισμό. Πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο διαυγή διαλύματα. Για μια μόνο χρήση.

Εάν δεν απαιτείται όλο το ανασυσταθέν περιεχόμενο του φιαλιδίου, κάθε αχρησιμοποίητο διάλυμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

### **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 διαυγές και άχρωμο έως πολύ ανοιχτό 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 διαυγές και άχρωμο έως πολύ ανοιχτό κίτρινο.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

DEMO ΑΒΕΕ

21ο χλμ Εθνικής Οδού Αθηνών-Λαμίας

14568 Κρυονέρι, Αθήνα

Τηλ: 210 8161802, Fax: 210 8161587

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Οκτώβριος 2015