

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Nexium 10 mg γαστροανθεκτικά κοκκία για πόσιμο εναιώρημα, φακελίσκος

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φακελίσκος περιέχει: 10 mg εσομεπραζόλης (ως μαγνησιούχο τριϋδρική).

Έκδοχα με γνωστή δράση

Κάθε φακελίσκος περιέχει 6,8 mg σακχαρόζης και 2,8 g γλυκόζης.

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

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Γαστροανθεκτικά κοκκία για πόσιμο εναιώρημα, φακελίσκος

Λεπτά κοκκία με χρώμα απαλό κίτρινο. Ενδέχεται να είναι ορατά καστανόχρωμα κοκκία.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το πόσιμο εναιώρημα Nexium ενδείκνυται κυρίως για:

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας 1-11 ετών

Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος (ΓΟΠΝ):

- θεραπεία της τεκμηριωμένης ενδοσκοπικά διαβρωτικής οισοφαγίτιδας από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- αντιμετώπιση συμπτωμάτων γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ)

Παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών

Σε συνδυασμό με αντιβιοτικά για την θεραπεία του δωδεκαδακτυλικού έλκους που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Ενήλικες και έφηβοι από 12 ετών και άνω

Για τις ενδείξεις σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών συμβουλευτείτε την ΠΧΠ (SmPC) για τα γαστροανθεκτικά δισκία Nexium.

Το πόσιμο εναιώρημα Nexium μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί από ασθενείς οι οποίοι έχουν δυσκολία να καταπιούν τα γαστροανθεκτικά δισκία Nexium αφού διαλυθούν.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά ηλικίας 1-11 ετών με σωματικό βάρος ≥ 10 kg

Γαστροοισοφαγική Παλινδρομική Νόσος (ΓΟΠΝ)

- *Θεραπεία της τεκμηριωμένης ενδοσκοπικά διαβρωτικής οισοφαγίτιδας από γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση*

- Βάρος ≥ 10 - < 20 kg: 10 mg μια φορά την ημέρα επί 8 εβδομάδες.
- Βάρος ≥ 20 kg: 10 mg ή 20 mg μια φορά την ημέρα επί 8 εβδομάδες.

- *Αντιμετώπιση συμπτωμάτων γαστροοισοφαγικής παλινδρομικής νόσου (ΓΟΠΝ)*

10 mg μια φορά την ημέρα για διάστημα έως 8 εβδομάδες.

Δεν έχουν μελετηθεί δόσεις άνω του 1 mg/kg/ημέρα.

Παιδιά ηλικίας άνω των 4 ετών

Θεραπεία του δωδεκαδακτυλικού έλκους που προκαλείται από το Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Κατά την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας συνδυασμού, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επίσημες εθνικές, περιφερειακές και τοπικές κατευθυντήριες γραμμές όσον αφορά την ανθεκτικότητα των βακτηρίων, η διάρκεια της θεραπείας (συνήθως 7 ημέρες αλλά μερικές φορές έως 14 ημέρες), και η κατάλληλη χρήση των αντιβακτηριακών παραγόντων.

Η θεραπεία θα πρέπει να εποπτεύεται από έναν ειδικό.

Η συνιστώμενη δοσολογία είναι:

Βάρος	Δοσολογία
<30 kg	Συνδυασμός με δύο αντιβιοτικά: Nexium 10 mg, αμοξικιλίνη 25 mg/kg βάρους σώματος και κλαριθρομυκίνη 7,5 mg/kg βάρους σώματος χορηγούνται όλα μαζί δύο φορές την ημέρα για μία εβδομάδα.
30 - 40 kg	Συνδυασμός με δύο αντιβιοτικά: Nexium 20 mg, αμοξικιλίνη 750 mg και κλαριθρομυκίνη 7,5 mg/kg βάρους σώματος χορηγούνται όλα μαζί δύο φορές την ημέρα για μία εβδομάδα.
> 40 kg	Συνδυασμός με δύο αντιβιοτικά: Nexium 20 mg, αμοξικιλίνη 1 g και κλαριθρομυκίνη 500 mg χορηγούνται όλα μαζί δύο φορές την ημέρα για μία εβδομάδα.

Παιδιά μικρότερα του 1 έτους

Η εμπειρία της θεραπείας με εσομεπραζόλη σε βρέφη < 1 έτους είναι περιορισμένη και για τον λόγο αυτόν δεν συνιστάται η θεραπεία (βλέπε παράγραφο 5.1).

Ενήλικες και έφηβοι από 12 ετών και άνω

Για τη δοσολογία σε ασθενείς από την ηλικία των 12 ετών συμβουλευτείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος (SmPC) των γαστροανθεκτικών δισκίων Nexium.

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

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

Ηπατική δυσλειτουργία

Σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία δεν απαιτείται προσαρμογή της δοσολογίας. Σε ασθενείς ≥ 12 ετών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 20 mg Nexium. Σε παιδιά ηλικίας 1-11 ετών με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία, δεν πρέπει να υπερβαίνεται η μέγιστη δόση των 10 mg (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης στους ηλικιωμένους.

Τρόπος χορήγησης

Για τη δόση των 10 mg αδειάζετε το περιεχόμενο από ένα φακελίσκο των 10 mg σε ένα ποτήρι που περιέχει 15 ml νερό. Για τη δόση των 20 mg αδειάζετε το περιεχόμενο από δύο φακελίσκους των 10 mg σε ένα ποτήρι που περιέχει 30 ml νερό. Μην χρησιμοποιείτε ανθρακούχο νερό. Αναδεύετε το περιεχόμενο έως ότου τα κοκκία διασπαρθούν και αφήνετε για λίγα λεπτά να γίνει παχύρρευστο εναιώρημα. Αναδεύετε πάλι και το πίνετε μέσα σε 30 λεπτά. Τα κοκκία δεν πρέπει να μασηθούν ή να θρυμματισθούν. Ξεπλένετε με 15 ml νερό προκειμένου να λάβετε όλα τα κοκκία.

Για τους ασθενείς που φέρουν ρινογαστρικό ή γαστρικό σωλήνα: βλέπε παράγραφο 6.6 για οδηγίες προετοιμασίας και χορήγησης.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία, σε υποκατεστημένες βενζιμιδαζόλες ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

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

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Παρουσία ανησυχητικών συμπτωμάτων (π.χ. σημαντική μη επιδιωκόμενη απώλεια βάρους, επαναλαμβανόμενοι έμετοι, δυσφαγία, αιματέμεση ή μέλαινα) και σε περίπτωση υποψίας ή παρουσίας γαστρικού έλκους, θα πρέπει πρώτα να αποκλείεται η ύπαρξη κακοήθειας, αφού η θεραπεία με Nexium μπορεί να ανακουφίσει τα συμπτώματα και να καθυστερήσει τη διάγνωση.

Μακροχρόνια χρήση

Ασθενείς σε μακροχρόνια θεραπεία (ιδιαίτερα όσοι ακολουθούν θεραπεία για περισσότερο από ένα χρόνο) πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα. Η μακροχρόνια θεραπεία ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους (12 ετών και άνω, βλέπε παράγραφο 4.1).

Κατ' επίκληση θεραπεία

Ασθενείς που βρίσκονται σε κατ' επίκληση θεραπεία θα πρέπει να συμβουλεύονται να επικοινωνήσουν με τον γιατρό τους αν εμφανισθεί αλλαγή στους χαρακτήρες των συμπτωμάτων τους. Η κατ' επίκληση θεραπεία δεν έχει μελετηθεί σε παιδιά και συνεπώς δεν συνιστάται για αυτή την ομάδα ασθενών.

Εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού

Όταν συνταγογραφείται εσομεπραζόλη για την εκρίζωση του Ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πιθανές αλληλεπιδράσεις για όλα τα συστατικά του τριπλού θεραπευτικού σχήματος. Η κλαριθρομυκίνη είναι ένας ισχυρός αναστολέας του CYP3A4 και γι' αυτό το λόγο πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αντενδείξεις και οι αλληλεπιδράσεις της κλαριθρομυκίνης όταν χρησιμοποιείται το τριπλό θεραπευτικό σχήμα σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα άλλα φάρμακα που μεταβολίζονται από το CYP3A4 όπως η σισαπρίδη.

Γαστρεντερικές λοιμώξεις

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

Απορρόφηση της βιταμίνης B12

Η εσομεπραζόλη, όπως όλα τα φάρμακα που καταστέλλουν την παραγωγή οξέων, μπορεί να μειώσει την απορρόφηση της βιταμίνης B12 (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 B12.

Υπομαγνησισαιμία

Σοβαρή υπομαγνησισαιμία έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPIs), όπως η εσομεπραζόλη για τουλάχιστον τρεις μήνες, και στις περισσότερες περιπτώσεις, για ένα χρόνο. Σοβαρά συμπτώματα υπομαγνησισαιμίας όπως κόπωση, τετανία, παραλήρημα, σπασμοί, ζάλη και κοιλιακή αρρυθμία μπορεί να εμφανισθούν, αλλά μπορεί να ξεκινήσουν ύπουλα και να αγνοηθούν. Στην πλειονότητα των προσβεβλημένων ασθενών, η υπομαγνησισαιμία βελτιώθηκε μετά την αντικατάσταση του μαγνησίου και τη διακοπή του αναστολέα της αντλίας πρωτονίων.

Για τους ασθενείς που αναμένεται να έχουν παρατεταμένη θεραπεία ή που λαμβάνουν αναστολείς της αντλίας πρωτονίων με διγοξίνη ή φάρμακα που μπορεί να προκαλέσουν υπομαγνησισαιμία (π.χ. διουρητικά), οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να εξετάζουν την πιθανότητα μέτρησης των επιπέδων μαγνησίου πριν την έναρξη της θεραπείας με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κίνδυνος κατάγματος

Οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, ιδίως αν χρησιμοποιηθούν σε υψηλές δόσεις και για μεγάλα χρονικά διαστήματα (>1 έτους), μπορεί να αυξήσουν ελαφρώς τον κίνδυνο κατάγματος ισχίου, καρπού και σπονδυλικής στήλης, κυρίως σε ηλικιωμένους ή παρουσία άλλων καταγεγραμμένων παραγόντων κινδύνου. Οι μελέτες παρατήρησης δείχνουν ότι οι αναστολείς της αντλίας πρωτονίων μπορεί να αυξήσουν τον συνολικό κίνδυνο κατάγματος κατά 10-40%. Μέρος αυτής της αύξησης μπορεί να οφείλεται σε άλλους παράγοντες κινδύνου. Ασθενείς σε κίνδυνο οστεοπόρωσης πρέπει να λαμβάνουν μέριμνα, σύμφωνα με τις ισχύουσες κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες και θα πρέπει να έχουν επαρκή πρόσληψη βιταμίνης D και ασβεστίου.

Υποξύς δερματικός ερυθματώδης λύκος (ΥΔΕΛ)

Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων σχετίζονται με σπάνια περιστατικά υποξέος δερματικού ερυθματώδους 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 Nexium. Η εμφάνιση υποξέος δερματικού ερυθματώδους λύκου μετά από τη χορήγηση αναστολέα της αντλίας πρωτονίων ενδέχεται να αυξάνει τον κίνδυνο υποξέος δερματικού ερυθματώδους λύκου με άλλους αναστολείς της αντλίας πρωτονίων.

Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα

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. Η δοσολογία εσομεπραζόλης 20 mg δεν πρέπει να υπερβαίνεται.

Η εσομεπραζόλη είναι ένας αναστολέας του CYP2C19. Κατά την έναρξη ή τη διακοπή της θεραπείας με εσομεπραζόλη, πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ενδεχόμενη αλληλεπίδραση με φάρμακα που μεταβολίζονται μέσω του CYP2C19. Αλληλεπίδραση παρατηρείται μεταξύ κλοπιδογρέλης και εσομεπραζόλης (βλέπε παράγραφο 4.5). Η κλινική σημασία αυτής της αλληλεπίδρασης είναι αμφίβολη. Προληπτικά, η ταυτόχρονη χρήση εσομεπραζόλης και κλοπιδογρέλης πρέπει να αποθαρρύνεται.

Όταν η εσομεπραζόλη συνταγογραφείται για θεραπεία κατ' επίκληση, πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι επιπλοκές των αλληλεπιδράσεων με άλλα φάρμακα, λόγω των διακυμάνσεων των συγκεντρώσεων της εσομεπραζόλης στο πλάσμα (βλέπε παράγραφο 4.5).

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες

Σοβαρές δερματικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως πολύμορφο ερύθημα (EM), σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστημικά συμπτώματα (DRESS), που μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, έχουν αναφερθεί πολύ σπάνια σε σχέση με τη θεραπεία με εσομεπραζόλη.

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τα σημεία και συμπτώματα της σοβαρής δερματικής αντίδρασης EM/SJS/TEN/DRESS και πρέπει να αναζητούν ιατρική συμβουλή από τον γιατρό τους αμέσως μόλις παρατηρήσουν οποιαδήποτε ενδεικτικά σημεία ή συμπτώματα.

Η εσομεπραζόλη πρέπει να διακόπτεται αμέσως μετά την εμφάνιση σημείων και συμπτωμάτων σοβαρών δερματικών αντιδράσεων και θα πρέπει να παρέχεται πρόσθετη ιατρική φροντίδα/στενή παρακολούθηση όπως απαιτείται.

Δεν θα πρέπει να επιχειρείται επαναπρόκληση σε ασθενείς με EM/SJS/TEN/DRESS.

Σακχαρόζη και γλυκόζη

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει σακχαρόζη και γλυκόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη φρουκτόζη, δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης ή ανεπάρκεια σουκράσης-ισομαλτάσης δεν πρέπει να πάρουν αυτό το φάρμακο.

Επίδραση στις εργαστηριακές εξετάσεις

Το αυξημένο επίπεδο Χρωμογρανίνης (CgA) μπορεί να επηρεάσει τις εξετάσεις για νευροενδοκρινικούς όγκους. Για να αποφευχθεί αυτή η επίδραση, θα πρέπει, η θεραπεία με εσομεπραζόλη, να σταματά τουλάχιστον 5 ημέρες πριν από τις CgA μετρήσεις (βλέπε παράγραφο 5.1). Εάν οι τιμές της CgA και της γαστρίνης δεν επανέλθουν εντός του εύρους των τιμών αναφοράς μετά την αρχική μέτρηση, οι μετρήσεις πρέπει να επαναληφθούν 14 ημέρες μετά τη διακοπή της χρήσης αναστολέα της αντλίας πρωτονίων.

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 pH 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 νελφίναβιρη 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, C_{max} και C_{min}). Αύξηση της δόσης της αταζαναβίρης σε 400 mg δεν αντιστάθμισε την επίπτωση της ομεπραζόλης στην έκθεση στην αταζαναβίρη. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (20 mg εφάπαξ ημερησίως) 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 εφάπαξ ημερησίως χωρίς ομεπραζόλη 20 mg εφάπαξ ημερησίως. Η συγχορήγηση ομεπραζόλης (40 mg εφάπαξ ημερησίως) με νελφίναβιρη μείωσε τη μέση AUC, C_{max} και C_{min} της νελφίναβιρης κατά 36-39% και η μέση AUC, C_{max} και C_{min}

του φαρμακολογικά δραστικού μεταβολίτη M8 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 νελφίναβίρη 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 εφάπαξ ημερησίως). Η θεραπεία με ομεπραζόλη 20 mg εφάπαξ ημερησίως δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της δαρουναβίρης (ταυτόχρονα με ριτοναβίρη) και της αμπρεναβίρης (ταυτόχρονα με ριτοναβίρη). Η θεραπεία με εσομεπραζόλη 20 mg εφάπαξ ημερησίως δεν είχε καμία επίδραση στην έκθεση της αμπρεναβίρης (με ή χωρίς ριτοναβίρη). Η θεραπεία με ομεπραζόλη 40 mg εφάπαξ ημερησίως 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

Έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χορήγηση της εσομεπραζόλης αυξάνει τα επίπεδα του τακρόλιμους στον ορό. Θα πρέπει να εφαρμόζεται ενισχυμένη παρακολούθηση των συγκεντρώσεων τακρόλιμους καθώς και της νεφρικής λειτουργίας (κάθαρση κρεατινίνης) και να προσαρμόζεται η 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 ερλοτινίμη 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.

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.λπ., μπορεί να αυξηθεί η συγκέντρωση αυτών των φαρμακευτικών προϊόντων στο πλάσμα και να χρειαστεί μείωση της δόσης τους. Αυτό πρέπει να λαμβάνεται υπόψη ιδιαίτερα όταν συνταγογραφείται εσομεπραζόλη για θεραπεία κατ' επίκληση.

Διαζεπάμη

Η ταυτόχρονη χορήγηση 30 mg εσομεπραζόλης είχε ως αποτέλεσμα την κατά 45% μείωση της κάθαρσης της διαζεπάμης που είναι υπόστρωμα του CYP2C19.

Φαινυτοΐνη

Η ταυτόχρονη χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης σε επιληπτικούς ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα την κατά 13% αύξηση των χαμηλότερων επιπέδων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα. Συνιστάται η παρακολούθηση των συγκεντρώσεων της φαινυτοΐνης στο πλάσμα όταν αρχίζει ή σταματά η θεραπεία με εσομεπραζόλη.

Βορικοναζόλη

Η ομεπραζόλη (40 mg εφάπαξ ημερησίως) αύξησε την C_{max} και την AUC_t 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 υγιείς εθελοντές σε δόσεις των 40 mg αύξησε την C_{max} 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 χορήγηση 40 mg εσομεπραζόλης σε υγιείς εθελοντές είχε σαν αποτέλεσμα την κατά 32% αύξηση του εμβαδού κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης στο πλάσμα ως προς τον χρόνο (AUC) και την κατά 31% παράταση του χρόνου ημιζωής ($t_{1/2}$) της σισαπρίδης αλλά δεν αύξησε σημαντικά τα υψηλότερα επίπεδα της σισαπρίδης στο πλάσμα. Το ελαφρά παρατεταμένο QTc διάστημα που παρατηρείται μετά τη χορήγηση της σισαπρίδης ως μονοθεραπεία, δεν παρουσίασε περαιτέρω παράταση όταν η σισαπρίδη χορηγήθηκε σε συνδυασμό με εσομεπραζόλη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Βαρφαρίνη

Σε μια κλινική μελέτη, η ταυτόχρονη 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 λίγες μεμονωμένες περιπτώσεις αύξησης του INR, κλινικά σημαντικές. Συνιστάται, επομένως παρακολούθηση κατά την έναρξη και τη λήξη της συγχορήγησης εσομεπραζόλης κατά τη διάρκεια θεραπείας με βαρφαρίνη ή άλλα παράγωγα κουμαρίνης.

Κλοπιδογρέλη

Αποτελέσματα από μελέτες σε υγιή άτομα έδειξαν μια φαρμακοκινητική/φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση ανάμεσα στην κλοπιδογρέλη (δόση φόρτισης 300 mg/ημερήσια δόση συντήρησης 75 mg) και την εσομεπραζόλη (40 mg από του στόματος ημερησίως), με αποτέλεσμα να μειωθεί η έκθεση στο δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης κατά μέσο όρο 40% και κατά συνέπεια να μειωθεί η μέγιστη αναστολή της (επαγόμενης από την ADP) συσσώρευσης των αιμοπεταλίων κατά μέσο όρο 14%.

Όταν η κλοπιδογρέλη χορηγήθηκε μαζί με σταθερό συνδυασμό εσομεπραζόλη 20 mg + ακετυλοσαλικυλικό οξύ 81 mg σε σύγκριση με κλοπιδογρέλη ως μονοθεραπεία σε μια μελέτη σε υγιή άτομα, υπήρξε μία μείωση της έκθεσης στο δραστικό μεταβολίτη της κλοπιδογρέλης κατά περίπου 40%. Ωστόσο, τα μέγιστα επίπεδα αναστολής της (επαγόμενης από την ADP) συσσώρευσης των αιμοπεταλίων στα άτομα αυτά ήταν τα ίδια στην ομάδα της κλοπιδογρέλης και στην ομάδα της κλοπιδογρέλης + το σταθερό συνδυασμό (εσομεπραζόλη + ακετυλοσαλικυλικό οξύ).

Αντιφατικά δεδομένα έχουν αναφερθεί τόσο από κλινικές μελέτες όσο και από μελέτες παρατήρησης ως προς τις κλινικές επιπτώσεις αυτής της φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής αλληλεπίδρασης αναφορικά με τα μείζονα καρδιαγγειακά επεισόδια. Ως μέτρο προφύλαξης, πρέπει να αποθαρρύνεται η ταυτόχρονη χρήση της κλοπιδογρέλης.

Ερευνηθέντα φαρμακευτικά προϊόντα με μη κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση

Αμοξικιλίνη και κινιδίνη

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

Ναπροξένη ή ροφεκοζίμη

Μελέτες που αξιολογούν την συγχορήγηση εσομεπραζόλης με ναπροξένη ή με ροφεκοξίμη δεν έδειξαν κάποια κλινικά σημαντική φαρμακοκινητική αλληλεπίδραση κατά τη διάρκεια βραχυχρόνιων μελετών.

Επίδραση άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική της εσομεπραζόλης

Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν το CYP2C19 και/ή το CYP3A4

Η εσομεπραζόλη μεταβολίζεται από το CYP2C19 και το CYP3A4. Η ταυτόχρονη χορήγηση της εσομεπραζόλης με έναν αναστολέα του CYP3A4, την κλαριθρομυκίνη (500 mg δύο φορές την ημέρα), είχε ως αποτέλεσμα το διπλασιασμό της έκθεσης (AUC) στην εσομεπραζόλη. Η ταυτόχρονη χορήγηση εσομεπραζόλης και ενός συνδυασμένου αναστολέα του CYP2C19 και του CYP3A4 μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα το διπλασιασμό και πλέον της έκθεσης στην εσομεπραζόλη. Η βορικοναζόλη, αναστολέας των CYP2C19 και CYP3A4, αυξάνει την AUC_τ της ομεπραζόλης κατά 280%. Κανονικά δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης 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. Η μακροχρόνια θεραπεία ενδείκνυται σε ενήλικες και εφήβους (12 ετών και άνω, βλέπε παράγραφο 4.1).

Φαρμακευτικά προϊόντα που διεγείρουν το CYP2C19 και/ή το CYP3A4

Φαρμακευτικά προϊόντα 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.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπιδράσεων έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή κλινικά δεδομένα σχετικά με την έκθεση κατά την κύηση με το Nexium. Στοιχεία από επιδημιολογικές μελέτες σε μεγάλο αριθμό κύησεων, με το ρακεμικό μίγμα την ομεπραζόλη, δεν έδειξαν δυσμορφική ή εμβρυοτοξική δράση. Μελέτες σε ζώα με την εσομεπραζόλη δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση βλαπτική επίδραση στην ανάπτυξη του εμβρύου. Μελέτες σε ζώα με το ρακεμικό μίγμα δεν καταδεικνύουν άμεση ή έμμεση βλαπτική επίδραση όσον αφορά την κύηση, τον τοκετό ή την ανάπτυξη του νεογνού. Συνιστάται προσοχή όταν συνταγογραφείται σε εγκύους.

Τα δεδομένα από σχετικά περιορισμένο αριθμό εγκύων γυναικών (περιπτώσεις έκβασης εγκυμοσύνης μεταξύ 300-1.000) καταδεικνύουν τη μη ύπαρξη συγγενών διαμαρτιών ή τοξικότητα στο έμβryo/νεογνό από τη χρήση της εσομεπραζόλης.

Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεση ή έμμεση τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3).

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό αν η εσομεπραζόλη απεκκρίνεται στο μητρικό γάλα. Υπάρχουν ανεπαρκείς πληροφορίες σχετικά με τις επιδράσεις της εσομεπραζόλης στα νεογέννητα/βρέφη. Η εσομεπραζόλη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

Γονιμότητα

Μελέτες σε ζώα με το ρακεμικό μίγμα της ομεπραζόλης, χορηγούμενο από του στόματος δεν έδειξαν επιδράσεις σε σχέση με τη γονιμότητα.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Η εσομπραζόλη έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη (όχι συχνή) και θαμπή όραση (σπάνια) (βλέπε παράγραφο 4.8). Εάν οι ασθενείς επηρεάζονται δεν πρέπει να οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανήματα.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που αναφέρθηκαν σε κλινικές μελέτες (και μετά την κυκλοφορία) είναι κεφαλαλγία, κοιλιακό άλγος, διάρροια και ναυτία. Επίσης, το προφίλ ασφαλείας είναι παρόμοιο στις διαφορετικές μορφές, ενδείξεις, ηλικιακές ομάδες και πληθυσμούς ασθενών. Δεν αναγνωρίστηκαν δόσο-εξαρτώμενες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Ανεπιθύμητες ενέργειες σε μορφή πίνακα

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν διαπιστωθεί ή υπάρχει υποψία γι' αυτές στο πρόγραμμα κλινικών δοκιμών για την εσομπραζόλη και την περίοδο μετά την έγκριση. Καμία απ' αυτές δεν έχει βρεθεί ότι είναι δόσοεξαρτώμενη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατατάσσονται σύμφωνα με την συχνότητα: πολύ συχνές $\geq 1/10$, συχνές $\geq 1/100$ έως $< 1/10$, όχι συχνές $\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$, σπάνιες $\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$, πολύ σπάνιες $< 1/10.000$, μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία/Οργανικό Σύστημα	Συχνότητα	Ανεπιθύμητη ενέργεια
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Σπάνιες	Λευκοπενία, θρομβοπενία
	Πολύ σπάνιες	Ακοκκιοκυτταραιμία, πανκυτταροπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνιες	Αντιδράσεις υπερευαισθησίας π.χ. πυρετός, αγγειοοίδημα και αναφυλακτικές αντιδράσεις/καταπληξία (shock)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Όχι συχνές	Περιφερικό οίδημα
	Σπάνιες	Υπονατρίαμια
	Μη γνωστές	Υπομαγνησιαμία (βλέπε παράγραφο 4.4), σοβαρή υπομαγνησιαμία μπορεί να συσχετιστεί με υπασβαστιαμία. Υπομαγνησιαμία μπορεί επίσης να συσχετισθεί με υποκαλιαιμία.
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Αϋπνία
	Σπάνιες	Διέγερση, σύγχυση, κατάθλιψη
	Πολύ σπάνιες	Επιθετικότητα, ψευδαισθήσεις
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία
	Όχι συχνές	Ζάλη, παραισθησία, υπνηλία
	Σπάνιες	Διαταραχές της γεύσης
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνιες	Θαμπή 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, πολύποδες αδενίων θόλου (καλοήθεις)
	Όχι συχνές	Ξηροστομία
	Σπάνιες	Στοματίτιδα, γαστρεντερική καντιντίαση
	Μη γνωστές	Μικροσκοπική κολίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των 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 υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Δερματίτιδα, κνησμός, εξάνθημα, κνίδωση
	Σπάνιες	Αλωπεκία, φωτοευαισθησία
	Πολύ σπάνιες	Πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), αντίδραση στο φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (DRESS)
	Μη γνωστές	Υποξύς δερματικός ερυθματώδης λύκος (βλέπε παράγραφο 4.4)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές	Κάταγμα ισχίου, καρπού ή σπονδυλικής στήλης (βλέπε παράγραφο 4.4)
	Σπάνιες	Αρθραλγία, μυαλγία
	Πολύ σπάνιες	Μυική αδυναμία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Πολύ σπάνιες	Διάμεση νεφρίτιδα, σε ορισμένους ασθενείς έχει αναφερθεί ταυτόχρονα νεφρική ανεπάρκεια.
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Πολύ σπάνιες	Γυναικομαστία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Σπάνιες	Αίσθημα κακουχίας, αυξημένη εφίδρωση

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 υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες στις:

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες

Υπουργείο Υγείας

CY-1475 Λευκωσία

Τηλ: +357 22608607

Φαξ: + 357 22608669

Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέχρι σήμερα εμπειρία σχετικά με την σκόπιμη λήψη υπερβολικής δόσης είναι πολύ περιορισμένη. Μετά από τη λήψη 280 mg αναφέρθηκαν συμπτώματα από το γαστρεντερικό και αδυναμία. Εφάπαξ δόσεις 80 mg εσομεπραζόλης δεν προκάλεσε κανένα πρόβλημα. Δεν είναι γνωστό κάποιο ειδικό αντίδοτο για το φάρμακο. Η εσομεπραζόλη συνδέεται σε μεγάλο βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και γι' αυτό δεν μπορεί να αιμοδιωλιθεί σημαντικά. 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: Αντιόξινα φάρμακα, αναστολείς της αντλίας πρωτονίων, κωδικός ATC: A02B C05

Η εσομεπραζόλη είναι το S-ισομερές της ομεπραζόλης και ελαττώνει τη γαστρική έκκριση οξέος μέσω ενός ειδικού 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 στο πολύ όξινο περιβάλλον των εκκριτικών σωληναρίων του τοιχωματικού κυττάρου, όπου και αναστέλλει το ένζυμο $H^+K^+-ATPάση$, δηλ. την αντλία πρωτονίων και αναστέλλει τόσο τη βασική, όσο και την μετά από διέγερση έκκριση οξέος.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η έναρξη της δράσης εμφανίζεται μέσα σε μία ώρα μετά την από του στόματος λήψη δόσης 20 mg και 40 mg εσομεπραζόλης. Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση 20 mg εσομεπραζόλης μία φορά την ημέρα για πέντε ημέρες, η μέση μέγιστη έκκριση οξέος μετά από διέγερση με πενταγαστρίνη μειώνεται κατά 90% όταν μετράται 6-7 ώρες μετά τη λήψη της δόσης κατά την πέμπτη ημέρα.

Μετά από πέντε ημέρες από του στόματος χορήγηση δόσης 20 mg και 40 mg εσομεπραζόλης σε ασθενείς με συμπτωματική γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, οι τιμές του ενδογαστρικού pH άνω του 4 διατηρήθηκαν για διάστημα 13 ωρών και 17 ωρών κατά μέσο όρο αντίστοιχα, στη διάρκεια του 24ώρου. Το ποσοστό των ασθενών στους οποίους διατηρείται ενδογαστρικό pH > 4 για τουλάχιστο 8, 12 και 16 ώρες με 20 mg εσομεπραζόλης είναι 76%, 54% και 24% αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ποσοστά για τα 40 mg εσομεπραζόλης είναι 97%, 92% και 56%.

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.

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.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αντιεκκριτικά φαρμακευτικά προϊόντα τα επίπεδα της γαστρίνης στον ορό αυξάνονται ως απάντηση στη μειωμένη έκκριση γαστρικού οξέος. Η CgA αυξάνεται επίσης λόγω της μειωμένης γαστρικής οξύτητας. Το αυξημένο επίπεδο CgA μπορεί να επηρεάσει τις εξετάσεις για νευροενδοκρινικούς όγκους. Από τα διαθέσιμα δημοσιευμένα στοιχεία προκύπτει ότι η χρήση αναστολέων της αντλίας πρωτονίων θα πρέπει να διακόπτεται 5 ημέρες έως και 2 εβδομάδες πριν από τις μετρήσεις της CgA. Σκοπός της διακοπής είναι να διευκολυνθεί η επάνοδος τυχόν ψευδώς αυξημένων τιμών της CgA μετά τη θεραπεία με PPI εντός του εύρους των τιμών αναφοράς.

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 σε ενήλικες, κατά τη διάρκεια μακροχρόνιας θεραπείας με εσομεπραζόλη. Τα ευρήματα θεωρούνται ως άνευ κλινικής σημασίας.

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας θεραπείας με αντιεκκριτικά φαρμακευτικά προϊόντα έχει αναφερθεί η εμφάνιση γαστρικών αδενωδών κύστεων 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 νοσηλεύομενους ασθενείς πιθανώς επίσης από *Clostridium difficile*.

Παιδιατρικός πληθυσμός

ΓΟΠΝ – Ηλικία 1 έως 11 ετών

Σε μια πολυκεντρική, μελέτη παράλληλων ομάδων, 109 παιδιατρικοί ασθενείς με τεκμηριωμένη ενδοσκοπικά ΓΟΠΝ (με ηλικία από 1 έως 11 ετών) υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Nexium χορηγούμενο εφάπαξ ημερησίως για διάστημα έως 8 εβδομάδες ώστε να αξιολογηθεί η ασφάλεια και η ανοχή. Η δοσολογία ανάλογα με το βάρος του ασθενή ήταν ως ακολούθως:

Βάρος <20 kg: θεραπεία εφάπαξ ημερησίως με εσομεπραζόλη 5 mg ή 10 mg

Βάρος ≥ 20 kg: θεραπεία εφάπαξ ημερησίως με εσομεπραζόλη 10 mg ή 20 mg

Οι ασθενείς είχαν χαρακτηριστεί ενδοσκοπικά ως προς την παρουσία ή την απουσία διαβρωτικής οισοφαγίτιδας. Πενήντα τρεις ασθενείς είχαν διαβρωτική οισοφαγίτιδα κατά την έναρξη. Από τους 45 ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ενδοσκόπηση παρακολούθησης, στους 42 (93,3%) από αυτούς η διαβρωτική οισοφαγίτιδα θεραπεύτηκε (88,9%) ή βελτιώθηκε (4,4%) μετά από 8 εβδομάδες θεραπείας.

ΓΟΠΝ- Ηλικία 0 έως 11 μηνών

Σε μια μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (98 ασθενείς ηλικίας 1-11 μηνών) σε ασθενείς με σημεία και συμπτώματα ΓΟΠΝ αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια. Χορηγήθηκε εσομεπραζόλη 1 mg/kg εφάπαξ ημερησίως για 2 εβδομάδες (ανοικτή φάση της μελέτης) και 80 ασθενείς περιελήφθησαν σε 4 επιπλέον εβδομάδες (διπλά τυφλή, φάση διακοπή θεραπείας). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της εσομεπραζόλης και το εικονικό φάρμακο σχετικά με το κύριο τελικό σημείο ως προς τον χρόνο μέχρι την διακοπή λόγω επιδείνωσης των συμπτωμάτων.

Σε μία μελέτη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο (52 ασθενείς με ηλικία μικρότερη του 1 μηνός) σε ασθενείς με συμπτώματα ΓΟΠΝ αξιολογήθηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια. Χορηγήθηκε εσομεπραζόλη 0,5 mg/kg εφάπαξ ημερησίως το λιγότερο για 10 ημέρες. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα της εσομεπραζόλης και το εικονικό φάρμακο σχετικά με το κύριο τελικό σημείο ως προς την αλλαγή από την έναρξη του αριθμού των περιστατικών των συμπτωμάτων της ΓΟΠΝ.

Τα αποτελέσματα από τις παιδιατρικές μελέτες έδειξαν επίσης ότι η εσομεπραζόλη 0,5 mg/kg και 1,0 mg/kg σε βρέφη με ηλικία μικρότερη του 1 μηνός και 1 έως 11 μηνών, αντίστοιχα, μειώνει το μέσο ποσοστό του χρόνου με ενδοοισοφαγικό pH <4.

Το προφίλ ασφάλειας φαίνεται να είναι όμοιο με αυτό που παρατηρείται 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

Απορρόφηση

Η εσομεπραζόλη είναι οξεο-ευαίσθητη ουσία και χορηγείται από το στόμα υπό μορφή εντεροδιαλυτών κοκκίων. Η *in vivo* μετατροπή στο R-ισομερές είναι αμελητέα. Η απορρόφηση της εσομεπραζόλης είναι ταχεία, με επίτευξη μέγιστων επιπέδων στο πλάσμα εντός περίπου 1-2 ωρών από τη λήψη. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι 64% μετά από εφάπαξ δόση 40 mg και αυξάνεται σε 89% μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις εφάπαξ ημερησίως. Για τα 20 mg εσομεπραζόλης οι αντίστοιχες τιμές είναι 50% και 68%. Η λήψη της τροφής καθυστερεί και μειώνει την απορρόφηση της εσομεπραζόλης χωρίς όμως αυτό να έχει κάποια σημαντική επίπτωση στη δράση της εσομεπραζόλης στην ενδογαστρική οξύτητα.

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%.

Βιομετασχηματισμός

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 το σχηματισμό των υδρόξυ- και δεσμεθυλ-μεταβολιτών της εσομεπραζόλης. Το υπόλοιπο μέρος του μεταβολισμού εξαρτάται από μια άλλη ειδική ισομορφή, το CYP3A4, που είναι υπεύθυνη για το σχηματισμό της σουλφονικής εσομεπραζόλης, κύριου μεταβολίτη στο πλάσμα.

Αποβολή

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 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 το 1% της αρχικής ουσίας βρίσκεται στα ούρα.

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η φαρμακοκινητική της εσομεπραζόλης έχει μελετηθεί σε δόσεις μέχρι 40 mg δύο φορές την ημέρα. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης ως προς τον χρόνο (AUC) στο πλάσμα, αυξάνει μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις. Αυτή η αύξηση είναι δοσο-εξαρτώμενη και έχει ως αποτέλεσμα μία μεγαλύτερη αύξηση της AUC αναλογικά με την δόση μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Αυτή η χρονο-δοσο-εξάρτηση οφείλεται στη μείωση του μεταβολισμού πρώτης διόδου και της συστημικής κάθαρσης που πιθανά προκαλείται από την αναστολή του ενζύμου CYP2C19 από την εσομεπραζόλη και/ή τον σουλφονικό μεταβολίτη της.

Ειδικές ομάδες ασθενών

Άτομα με μικρή δυνατότητα μεταβολισμού

Περίπου το 2,9±1,5% του πληθυσμού παρουσιάζει έλλειψη λειτουργικού CYP2C19 ενζύμου είναι δηλαδή άτομα με μικρή δυνατότητα μεταβολισμού. Στα άτομα αυτά ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης πιθανά καταλύεται κυρίως από το CYP3A4. Μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις 40 mg εσομεπραζόλης εφάπαξ ημερησίως, το μέσο εμβαδόν της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης ως προς τον χρόνο στο πλάσμα, ήταν περίπου 100% μεγαλύτερο 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%. Τα ευρήματα αυτά δεν έχουν καμιά επίπτωση στη δοσολογία της εσομεπραζόλης.

Φύλο

Μετά από μία εφάπαξ δόση 40 mg εσομεπραζόλης η μέση τιμή του εμβαδού της περιοχής κάτω από την καμπύλη της συγκέντρωσης ως προς τον χρόνο είναι περίπου 30% μεγαλύτερη στις γυναίκες από τους άντρες. Δεν έχει παρατηρηθεί διαφορά μεταξύ των δύο φύλων μετά από επαναλαμβανόμενες χορηγήσεις, εφάπαξ ημερησίως. Τα ευρήματα αυτά δεν έχουν καμιά επίπτωση στη δοσολογία της εσομεπραζόλης.

Ηπατική δυσλειτουργία

Ο μεταβολισμός της εσομεπραζόλης μπορεί να επηρεαστεί δυσμενώς σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Ο ρυθμός μεταβολισμού μειώνεται σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία με αποτέλεσμα το διπλασιασμό του εμβαδού της περιοχής κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης - χρόνου της εσομεπραζόλης. Για τον λόγο αυτό, σε ασθενείς με σοβαρή δυσλειτουργία δεν πρέπει να χορηγείται δόση μεγαλύτερη από 20 mg. 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 (ηλικίας 71-80 ετών).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Εφηβοί 12-18 ετών:

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης 20 mg και 40 mg εσομεπραζόλης, η συνολική έκθεση (AUC) και ο χρόνος που απαιτείται για να επιτευχθεί η μέγιστη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα (t_{max}) σε εφήβους ηλικίας 12-18 ετών ήταν παρόμοια με αυτά των ενηλίκων.

Παιδιά ηλικίας 1 – 11 ετών:

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης 10 mg εσομεπραζόλης, η συνολική έκθεση (AUC) ήταν παρόμοια εντός του εύρους ηλικίας 1 έως 11 ετών και η έκθεση ήταν παρόμοια με την έκθεση που παρατηρείται με τη δόση των 20 mg σε εφήβους και ενήλικες.

Μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση δόσης 20 mg εσομεπραζόλης, η συνολική έκθεση (AUC) ήταν μεγαλύτερη σε ασθενείς ηλικίας 6 έως 11 ετών σε σύγκριση με την ίδια δόση σε εφήβους και ενήλικες.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τα μη κλινικά δεδομένα δεν αποκαλύπτουν ιδιαίτερο κίνδυνο για τον άνθρωπο με βάση τις συμβατικές μελέτες φαρμακολογικής ασφάλειας, τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων, γονοτοξικότητας, ενδεχόμενης καρκινογόνου δράσης, τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση, ήταν οι ακόλουθες:

Μελέτες καρκινογένεσης σε αρουραίους με το ρακεμικό μίγμα έδειξαν υπερπλασία των γαστρικών ECL-κυττάρων και καρκινοειδή. Οι δράσεις αυτές στο γαστρικό σε αρουραίους είναι το αποτέλεσμα της παρατεταμένης και έντονης υπερ-γαστριναιμίας ως επακόλουθο της αναστολής της έκκρισης του γαστρικού οξέος και παρατηρούνται μετά από μακρόχρονη θεραπεία των αρουραίων με αναστολείς της έκκρισης γαστρικού οξέος. Δεν παρατηρήθηκαν ευρήματα νέας ή μη αναμενόμενης τοξικότητας σε νεαρούς αρουραίους και σκύλους, μετά από χορήγηση εσομεπραζόλης για διάστημα έως 3 μήνες, σε σύγκριση με ενήλικα πειραματόζωα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κοκκία εσομεπραζόλης:

Μονοστεατικός εστέρας γλυκερόλης 40-55

Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Υπρομελλόζη
Στεατικό μαγνήσιο
Συμπολυμερές μεθακρυλικού οξέος ακρυλικού αιθυλεστέρα (1:1) διασπορά 30%
Πολυσορβικό 80
Σφαιρίδια σακχαρόζης (σακχαρόζη και άμυλο αραβοσίτου)
Τάλκης
Κιτρικός τριαιθυλεστέρας

Έκδοχα κοκκίων:

Κιτρικό οξύ άνυδρο (για ρύθμιση του pH)
Κροσποβιδόνη
Γλυκόζη
Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη
Οξείδιο του σιδήρου κίτρινο (E172)
Κόμμι ξανθάνης

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Μετά την ανασύσταση πρέπει να χρησιμοποιηθεί μέσα σε 30 λεπτά.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κουτί που περιέχει 28 ή 30 φακελίσκους. Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Φακελίσκοι (περιέχουν κοκκία): η επικάλυψη αποτελείται από τρεις στιβάδες: τερεφθαλικό πολυαιθυλένιο (PET), αλουμίνιο, χαμηλής πυκνότητας πολυαιθυλένιο (LDPE) που προστατεύει τα κοκκία από την υγρασία.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις για την απόρριψη και άλλος χειρισμός

Καμία ειδική υποχρέωση για απόρριψη.

Για ασθενείς με ρινογαστρικό ή γαστρικό σωλήνα

1. Για δόση 10 mg, προσθέστε το περιεχόμενο ενός φακελίσκου 10 mg σε 15 ml νερό.
2. Για δόση 20 mg, προσθέστε το περιεχόμενο δύο φακελίσκων 10 mg σε 30 ml νερό.
3. Αναδεύετε.
4. Αφήνετε για λίγα λεπτά ώστε να γίνει παχύρρευστο.
5. Αναδεύετε πάλι.
6. Τοποθετείτε το εναιώρημα σε μια σύριγγα.
7. Ενίετε μέσω του εντερικού σωλήνα, μεγέθους 6 French ή μεγαλύτερο, στο στομάχι μέσα σε 30 λεπτά μετά από την ανασύσταση.
8. Ξαναγεμίζετε την σύριγγα με 15 ml νερό για δόση 10 mg και με 30 ml νερό για δόση 20 mg.
9. Αναταράσσετε και ξεπλένετε τα υπόλοιπα περιεχόμενα από τον εντερικό σωλήνα μέσα στο στομάχι.

Το εναιώρημα που δεν έχει χρησιμοποιηθεί πρέπει να απορρίπτεται.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Χρ. Γ. Παπαλοΐζου Λτδ
Λ. Κιλκίς 35, 2234 Λατσιά, Κύπρος

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

20461

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 6 Απριλίου 2009
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 15 Μαρτίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

21 Ιανουαρίου 2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φάρμακο είναι διαθέσιμες
στον δικτυακό τόπο των Φαρμακευτικών Υπηρεσιών/Κύπρος: <https://www.phs.moh.gov.cy>