

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esopral 20 mg compresse gastroresistenti

Esopral 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

20 mg: ogni compressa gastroresistente contiene: 22,3 mg di esomeprazolo magnesio triidrato equivalente a 20 mg di esomeprazolo.

40 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 44,5 mg di esomeprazolo magnesio triidrato equivalente a 40 mg di esomeprazolo

Eccipienti con effetti noti

20 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 28 mg di saccarosio

40 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 30 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

20 mg: compressa rosa chiaro, allungata, biconvessa, rivestita con film. La compressa riporta da un lato la scritta 20 mg e dall'altro la scritta A/EH.

40 mg: compressa rosa, allungata, biconvessa, rivestita con film. La compressa riporta da un lato la scritta 40 mg e dall'altro la scritta A/EI.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Esopral compresse è indicato per:

Adulti

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e

- guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e
- prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS

- guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS
- prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio.

Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa.

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison

Adolescenti dai 12 anni di età

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la guarigione dell'esofagite
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

In combinazione con antibiotici nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori*.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
40 mg una volta al giorno per 4 settimane.
In caso di esofagite non cicatrizzata o di persistenza dei sintomi si raccomanda di prolungare il trattamento per altre 4 settimane.
- trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite
20 mg una volta al giorno.
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)
20 mg una volta al giorno nei pazienti che non sono affetti da esofagite. Se il controllo sintomatologico non dovesse essere raggiunto dopo 4 settimane di terapia, il paziente deve eseguire ulteriori indagini cliniche. Una volta risolta la sintomatologia, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto assumendo 20 mg una volta al giorno. Negli adulti può essere adottato un regime di assunzione di 20 mg una volta al giorno al bisogno, quando necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, non è raccomandato il successivo controllo dei sintomi adottando un regime di assunzione al bisogno.

In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e

- guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e
- prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.
20 mg di Esopral con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, 2 volte al giorno per 7 giorni.

Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS

- guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS la dose usuale è di 20 mg una volta al giorno per 4-8 settimane.
- prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio 20 mg una volta al giorno.

Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa:

40 mg una volta al giorno per 4 settimane dopo prevenzione indotta dalla somministrazione e.v. del risanguinamento delle ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison.

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 40 mg di Esopral due volte al giorno.

Il dosaggio deve essere adattato individualmente ed il trattamento proseguito sino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggior parte dei pazienti può essere controllata con dosi da 80 a 160 mg al giorno di esomeprazolo. Dosi superiori a 80 mg/die devono essere suddivise in due somministrazioni giornaliere.

Popolazioni speciali

Danno renale

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale non sono necessari adattamenti di dosaggio. In considerazione della limitata esperienza clinica con pazienti con grave insufficienza renale, tali pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto nessun adattamento della dose. Nei pazienti con compromissione epatica grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg di Esopral (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non sono necessari adattamenti della dose.

Popolazione pediatrica

Adolescenti dai 12 anni di età

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
40 mg una volta al giorno per 4 settimane
Un trattamento aggiuntivo della durata di 4 settimane è raccomandato nei pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o che hanno sintomi persistenti.
- Trattamento di mantenimento a lungo termine di pazienti con esofagite guarita per prevenire le ricadute 20 mg una volta al giorno
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)
20 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se il controllo dei sintomi non è stato raggiunto dopo 4 settimane, il paziente dovrà essere sottoposto ad ulteriori indagini cliniche. Una volta che i sintomi si sono risolti, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto utilizzando 20 mg una volta al giorno.

Trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori*

Quando si seleziona la terapia di combinazione più appropriata, devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali per quanto riguarda la resistenza batterica, la durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni di trattamento) e l'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Il trattamento deve essere supervisionato da uno specialista.

La posologia raccomandata è:

Peso	Posologia
30 - 40 kg	Combinazione con 2 antibiotici: Esopral 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7.5 mg/kg di peso corporeo, sono tutti somministrati insieme due volte al giorno per

	una settimana.
> 40 kg	Combinazione con 2 antibiotici: Esopral 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg, sono tutti somministrati insieme due volte al giorno per una settimana.

Bambini con meno di 12 anni di età

Per la posologia nei pazienti di età compresa tra 1-11 anni si deve far riferimento ad altri medicinali disponibili in commercio in bustine.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere inghiottite intere con del liquido. Le compresse non devono essere masticate o frantumate.

Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse possono anche essere disperse in mezzo bicchiere di acqua non gasata. Non devono essere usati altri liquidi poiché il rivestimento enterico potrebbe dissolversi. Mescolare fino a quando le compresse si disintegrano e bere il liquido con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere con mezzo bicchiere di acqua e bevande. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non possono deglutire, le compresse possono essere disperse in acqua non gasata e somministrati attraverso un sondino gastrico. È importante che l'adeguatezza della siringa e tubo selezionato venga accuratamente testata. Per le istruzioni di preparazione e somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai sostituti benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'esomeprazolo non deve essere usato in concomitanza con nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di un'ulcera gastrica, la natura maligna dell'ulcera deve essere esclusa in quanto la terapia con Esopral potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Trattamento a lungo termine

Pazienti trattati per un lungo periodo (in particolare quelli sottoposti a trattamento per più di un anno) devono essere controllati regolarmente.

Trattamento al bisogno

I pazienti in regime terapeutico di trattamento al bisogno devono essere istruiti a contattare il loro medico qualora i sintomi avvertiti dovessero assumere un carattere diverso.

*Eradicazione dell'*Helicobacter pylori**

Nei pazienti a cui viene prescritto esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* devono essere tenute in considerazione le possibili interazioni con tutti i componenti della triplice terapia. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4, quindi controindicazioni ed interazioni della claritromicina devono essere prese in considerazione qualora la triplice terapia venga instaurata in pazienti già in trattamento con altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4, come cisapride.

Infezioni gastrointestinali

Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento della vitamina B12

Esomeprazolo, come tutti i farmaci acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo deve essere preso in considerazione in pazienti in terapia a lungo termine con riserve corporee ridotte o con fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12.

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come esomeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica. Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Rischio di fratture

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Esopral. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Co-somministrazione con altri medicinali

La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir con un inibitore di pompa protonica è inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico in associazione ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; la dose di esomeprazolo non deve superare i 20 mg.

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. All'inizio o alla fine del trattamento con esomeprazolo deve essere considerata la potenziale interazione con farmaci metabolizzati dal CYP2C19. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel e esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel.

Quando esomeprazolo è prescritto nella terapia al bisogno devono essere tenute in considerazione le implicazioni dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo per le interazioni con altri medicinali (vedere paragrafo 4.5).

Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs)

Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) come eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere pericolose per la vita, sono state segnalate molto raramente in associazione al trattamento con esomeprazolo.

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi delle reazioni cutanee gravi EM/SJS/TEN/DRESS e devono consultare immediatamente un medico quando osservano segni o sintomi indicativi.

L'esomeprazolo deve essere interrotto immediatamente in caso di segni e sintomi di reazioni cutanee gravi e, se necessario, devono essere fornite ulteriori cure mediche/un attento monitoraggio.

La ri-somministrazione del farmaco non deve essere effettuata in pazienti con EM/SJS/TEN/DRESS.

Saccarosio

Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

Interferenza con gli esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con Esopral deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore di pompa protonica.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi d'interazione sono stati condotti solo negli adulti.

Influenza di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Inibitori delle proteasi

Sono state segnalate interazioni tra omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica e i meccanismi di tali interazioni non sono sempre noti. Un aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono attraverso inibizione del CYP2C19.

È stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici di atazanavir e nelfinavir quando somministrati con omeprazolo e pertanto la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg/die) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg nei volontari sani determina una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% dell'AUC, C_{max} e C_{min}). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non compensa l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg/die) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/die senza omeprazolo 20 mg/die. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg/die) ha ridotto l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi di nelfinavir del 36–39% e l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75–92%. A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere sezione 4.4) e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati aumentati livelli sierici (80-100%) di saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg/die). Il trattamento con omeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di darunavir (in co-somministrazione con

ritonavir) e amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di amprenavir (con e senza co-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir).

Metotressato

In alcuni pazienti è stato riportato che i livelli di metotressato aumentano se somministrato insieme a inibitori della pompa protonica. In caso di somministrazione di alte dosi di metotressato, può essere necessario prendere in considerazione la sospensione temporanea di esomeprazolo.

Tacrolimus

È stato riportato che i livelli sierici di tacrolimus aumentano se somministrato insieme ad esomeprazolo.

Deve essere eseguito un maggiore monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus e della funzionalità renale (clearance della creatinina), e il dosaggio di tacrolimus deve essere regolato se necessario.

Medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La soppressione dell'acidità gastrica correlata al trattamento con esomeprazolo e con altri inibitori della pompa protonica può diminuire o aumentare l'assorbimento di medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di medicinali come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due dei dieci soggetti). È stata raramente segnalata tossicità per la digossina. Tuttavia, occorre cautela quando l'esomeprazolo è somministrato ad alte dosi ai pazienti anziani. Il monitoraggio dell'uso terapeutico di digossina deve quindi essere rinforzato.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Quando l'esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci potrebbero essere aumentate e potrebbe rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Ciò va tenuto in particolare considerazione quando l'esomeprazolo viene prescritto al bisogno.

Diazepam

La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg promuove una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19.

Fenitoina

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo promuove nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli plasmatici minimi della fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo.

Voriconazolo

Omeprazolo (40 mg/die) aumenta la C_{max} e l' AUC_{τ} del voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

Cilostazolo

Omeprazolo come pure esomeprazolo agiscono da inibitori del CYP2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg in soggetti sani in uno studio incrociato, ha aumentato la C_{max} e l' AUC di cilostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente.

Cisapride

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di esomeprazolo 40 mg e cisapride promuove un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un

prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica della cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride da sola non è ulteriormente allungato in seguito all'associazione di cisapride ed esomeprazolo (vedere paragrafo 4.4).

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti in trattamento con warfarin ha evidenziato, in uno studio clinico, che i tempi di coagulazione rimanevano entro un intervallo di normalità.

Tuttavia, dopo la commercializzazione del prodotto, durante il trattamento concomitante, sono stati riportati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

Clopidogrel

I risultati ottenuti da studi su soggetti sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg / dose di mantenimento 75 mg al giorno) ed esomeprazolo (40 mg p.o. al giorno), risultante in una diminuzione media del 40% dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel ed in una diminuzione media del 14% dell'inibizione massima (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica.

Uno studio su soggetti sani ha mostrato che l'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel è diminuita quasi del 40 % quando clopidogrel viene somministrato in concomitanza con una dose fissa della combinazione esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg rispetto a quando somministrato da solo. Tuttavia, in questi soggetti, il livello massimo d'inibizione (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica è stata la stessa nei gruppi trattati con clopidogrel e con clopidogrel + combinazione (esomeprazolo + ASA).

Sono stati riportati dati divergenti, provenienti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di una interazione PK/PD di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di clopidogrel.

Medicinali senza alcuna interazione clinica rilevante

Amoxicillina e chinidina

È stato dimostrato che l'esomeprazolo non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

Naprossene o rofecoxib

Non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti negli studi a breve termine in cui è stata valutata la somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib.

Influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo

Medicinali che inibiscono il CYP2C19 e/o CYP3A4

L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante con esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.) comporta un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo ed un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC_τ dell'omeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni, tuttavia, deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine.

Medicinali che inducono il CYP2C19 e/o CYP3A4

I farmaci noti per l'induzione di CYP2C19 o CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'erba di S. Giovanni) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo per l'aumento del metabolismo dell'esomeprazolo.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati clinici sull'esposizione a Esopral in gravidanza sono insufficienti. Con omeprazolo, miscela racemica, non sono state osservate malformazioni o effetti fetotossici negli studi epidemiologici condotti su un vasto numero di donne in gravidanza. Studi condotti negli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti a carico dello sviluppo embrionico. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, parto o sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco a donne in gravidanza deve avvenire con cautela.

Una quantità limitata di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) indica l'assenza di malformazione e di tossicità fetoneonatale dell'esomeprazolo.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo sia escreto nel latte materno. Le informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati e nei bambini sono insufficienti. Esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi condotti su animali con la miscela racemica di omeprazolo, somministrata per via orale non indicano effetti sulla fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Esomeprazolo ha una bassa influenza sulla capacità di guidare e usare macchinari. Reazione avverse quali capogiro (non comune) e visione offuscata (raro) sono state riportate (vedere paragrafo 4.8). Se affetti, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mal di testa, dolore addominale, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse che sono state più comunemente riportate negli studi clinici (e anche dopo l'uso post-marketing). In aggiunta, il profilo di sicurezza è simile per diverse formulazioni, indicazioni terapeutiche, fasce di età e popolazioni di pazienti.

Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Nessuna di queste è risultata dose-correlata. Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza: Molto comune $\geq 1/10$; Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; Molto raro $< 1/10.000$; non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatriemia
	Non nota	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); grave ipomagnesiemia può essere correlata ad ipocalcemia. Ipomagnesiemia può anche essere associata a ipopotassiemia.
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	Offuscamento della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Secchezza della bocca
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Innalzamento dei valori degli enzimi epatici
	Raro	Epatiti con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica preesistente
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatiti, prurito, eruzione cutanea, orticaria
	Raro	Alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
	Non nota	Lupus eritematosus cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Artralgia, mialgia
	Molto raro	Debolezza muscolare

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata riportata in concomitanza insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere, aumentata sudorazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale è attualmente molto limitata. Sintomi gastrointestinali e debolezza sono stati descritti in relazione all'assunzione di 280 mg. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo non hanno causato conseguenze. Non è noto un antidoto specifico. L'esomeprazolo è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e pertanto non è velocemente dializzabile. Come in tutti i casi di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico, adottando misure di supporto generiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per patologie acido-correlate, inibitori della pompa acida.
Codice ATC: A02BC05.

L'esomeprazolo è l'isomero S dell'omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione specifico e selettivo. L'esomeprazolo è un inibitore specifico della pompa acida a livello della cellula parietale. Entrambi gli isomeri dell'omeprazolo, R e S, hanno attività farmacodinamica simile.

Meccanismo d'azione

L'esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari della cellula parietale, dove inibisce l'enzima $H^+K^+-ATPasi$ - pompa acida promuovendo un'inibizione della secrezione acida basale e stimolata.

Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg l'effetto sulla secrezione acida si manifesta entro 1 ora. Dopo somministrazioni ripetute con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno per 5 giorni, il picco medio di secrezione acida dopo stimolazione con pentagastrina risulta ridotto del 90% quando valutato 6-7 ore dopo la dose del quinto giorno.

Dopo 5 giorni di somministrazione orale con esomeprazolo 20 mg e 40 mg il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica.

La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore è rispettivamente del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg, e del 97%, 92% e 56% per esomeprazolo 40 mg.

È stata dimostrata una correlazione tra l'esposizione al farmaco e l'inibizione della secrezione acida usando l'AUC come parametro surrogato della concentrazione plasmatica.

L'esomeprazolo 40 mg promuove la guarigione dell'esofagite da reflusso in circa il 78% dei pazienti dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane.

Una settimana di trattamento con esomeprazolo 20 mg b.i.d. in associazione con appropriati antibiotici promuove l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in circa il 90% dei pazienti.

Dopo aver eseguito il trattamento di eradicazione per 1 settimana non è necessario proseguire la monoterapia con farmaci antisecretori per la guarigione dell'ulcera e la risoluzione dei sintomi in pazienti con ulcera duodenale non complicata.

In uno studio clinico randomizzato, controllato versus placebo, in doppio cieco, pazienti con ulcera peptica sanguinante, endoscopicamente confermata, caratterizzata come Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati per essere trattati con Esopral soluzione per infusione (n=375) o con placebo (n=389). A seguito dell'emostasi endoscopica, i pazienti sono stati trattati con 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa in bolo per 30 minuti, seguita da infusione continua di 8 mg/ora di esomeprazolo o di placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti sono stati trattati in aperto con Esopral 40 mg per via orale per 27 giorni per la soppressione acida. Il risanguinamento entro 3 giorni è stato osservato nel 5,9% dei pazienti nel gruppo trattato con Esopral rispetto al 10,3% nel gruppo trattato con placebo. 30 giorni dopo il trattamento, il risanguinamento si è verificato nel 7,7% dei pazienti nel gruppo trattato con Esopral contro il 13,6% dei pazienti nel gruppo trattato con placebo.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per i tumori neuroendocrini. Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Un aumento del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrinemia, è stato osservato sia nei bambini che negli adulti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati sono considerati di non rilevanza clinica.

Durante il trattamento a lungo termine con farmaci antisecretori, è stato osservato un aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche che rappresentano la fisiologica conseguenza della pronunciata inibizione della secrezione acida. Dette formazioni sono di natura benigna e appaiono reversibili.

La riduzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi motivo, compreso gli inibitori di pompa protonica, innalza la carica batterica gastrica, di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati.

Efficacia clinica

In due studi con ranitidina, usata come principio attivo di confronto, Esopral ha dimostrato un miglior effetto nella guarigione delle ulcere gastriche nei pazienti che assumono farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusi i COX-2 selettivi.

In due studi con placebo, usato come confronto, Esopral ha dimostrato un miglior effetto nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti che assumono farmaci antinfiammatori non steroidei (di età superiore a 60 anni e/o con precedenti di ulcera), inclusi i COX-2 selettivi.

Popolazione pediatrica

In uno studio in pazienti pediatriche con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) (da <1 a 17 anni di età) che ricevono un trattamento a lungo termine con inibitori della pompa protonica, il 61% dei bambini ha sviluppato gradi minori di iperplasia delle cellule ECL senza alcun significato clinico noto e senza alcuno sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esomeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato oralmente in forma di granuli gastroresistenti. *In vivo* la conversione a R-isomero è irrilevante. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con picchi di livelli plasmatici riscontrabili approssimativamente 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. La biodisponibilità totale è pari al 64% dopo una singola somministrazione di 40 mg ed arriva all'89% dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Per il dosaggio di 20 mg di esomeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%.

L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo, sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario nei soggetti sani è di circa 0,22 L/kg di peso corporeo. Il 97% di esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

L'esomeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo dell'esomeprazolo è dipendente dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione di idrossi- e desmetil metaboliti dell'esomeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfonato che rappresenta il principale metabolita plasmatico.

Eliminazione

I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui rapidi metabolizzatori forniti di un enzima CYP2C19 funzionante.

La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 L/h dopo una singola dose e pari a circa 9 L/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica dell'esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute.

L'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma tra una dose e l'altra e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

I maggiori metaboliti dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida. Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene escreto come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata a dosi fino a 40 mg b.i.d. L'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose dipendente e porta ad un aumento dell'AUC più che dose proporzionale dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute alla diminuzione del metabolismo da primo passaggio e della clearance sistemica, probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata dall'esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato.

Popolazione di pazienti particolari

Metabolizzatori lenti

Approssimativamente il 2,9±1,5% della popolazione ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19 ed è denominata metabolizzatori lenti. In questi individui è probabile che il metabolismo dell'esomeprazolo sia principalmente catalizzato attraverso il CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva concentrazione

plasmatica/tempo era approssimativamente più alta del 100% nei lenti metabolizzatori rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio di concentrazione plasmatica era aumentato di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'esomeprazolo.

Sesso

Dopo una singola somministrazione di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo è approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

Compromissione epatica

Il metabolismo di esomeprazolo nei pazienti con disfunzioni epatiche lievi – moderate può essere compromesso. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche con conseguente raddoppiamento dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo dell'esomeprazolo. Quindi nei pazienti con disfunzione grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo ed i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Poiché il rene è responsabile dell'escrezione dei metaboliti dell'esomeprazolo ma non dell'eliminazione del composto di origine, si ritiene che il metabolismo dell'esomeprazolo non venga modificato nei pazienti con funzionalità renale ridotta.

Anziani

Il metabolismo di esomeprazolo non è significativamente modificato nei soggetti anziani (71-80 anni).

Popolazione pediatrica

Adolescenti dai 12 ai 18 anni di età

Dopo somministrazioni ripetute di esomeprazolo 20 mg e 40 mg, l'esposizione totale (AUC) ed il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica del farmaco (t_{max}) nei soggetti di 12-18 anni sono risultati simili a quelli osservati negli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo. Reazioni avverse non osservate in studi clinici, ma osservati negli animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con una possibile rilevanza clinica sono le seguenti:

Gli studi di cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali modificazioni osservate nei ratti sono il risultato di un'elevata e pronunciata ipergastrinemia secondaria all'inibizione acida e sono state osservate nel ratto dopo trattamenti protratti nel tempo con gli inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Glicerolo monostearato 40-55,
iprosola,
ipromellosa,
ferro ossido (20 mg compresse: rosso-bruno e giallo; 40 mg compresse: rosso bruno) (E 172),
magnesio stearato,
acido metacrilico copolimerizzato etilacrilato (1:1) dispersione al 30%,
cellulosa microcristallina,

paraffina sintetica,
macrogoli,
polisorbato 80,
crospovidone,
sodio stearil fumarato,
zucchero granulare (saccarosio e amido di mais),
talco,
diossido di titanio (E 171),
trietil citrato.

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Nelle zone climatiche III e IV: 2 anni per le compresse da 40 mg e 18 mesi per le compresse da 20 mg.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flacone di polietilene a prova di manomissione, con tappo a vite in polipropilene fornito di capsula dissecante.

Blister in alluminio.

20 mg, 40 mg: flaconi da: 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140(5x28) compresse.

20 mg, 40 mg: confezioni in blister e/o in wallet da: 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

Somministrazione attraverso sondino gastrico

1. Mettere la compressa in un'appropriata siringa e riempire la siringa con circa 25 ml di acqua e circa 5 ml di aria. In alcuni sondini, al fine di prevenire l'ostruzione da parte dei granuli, è necessaria una dispersione in 50 ml di acqua.
2. Disperdere la compressa agitando immediatamente la siringa per circa 2 minuti.
3. Tenere la siringa rivolta verso l'alto e controllare che nel cono non ci siano ostruzioni.
4. Innestare il sondino nella siringa mantenendo la posizione sopradescritta.
5. Agitare la siringa e posizionala con il cono rivolto in basso. Iniettare immediatamente 5-10 mL nel sondino. Invertire la posizione della siringa dopo l'iniezione ed agitare (la siringa deve essere tenuta con il cono verso l'alto per prevenire l'ostruzione dello stesso).
6. Girare la siringa con il cono verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nel sondino. La procedura va ripetuta fino allo svuotamento della siringa.
7. Nel caso si dovesse sciacquare il sedimento rimasto nella siringa, riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere le operazioni dal punto 5. Per alcuni sondini è necessario usare 50 ml.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompé farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035433263 - "20 mg compresse gastroresistenti" 2 compresse in flacone
035433275 - "20 mg compresse gastroresistenti" 5 compresse in flacone
035433287 - "20 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in flacone
035433299 - "20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in flacone
035433301 - "20 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in flacone
035433313 - "20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in flacone
035433325 - "20 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in flacone
035433337 - "20 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in flacone
035433349 - "20 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in flacone
035433352 - "20 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in flacone
035433477 - "20 mg compresse gastroresistenti" 140 (28x5) compresse in flacone

035433489 - "20 mg compresse gastroresistenti" 3 compresse in blister AL/AL
035433491 - "20 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister AL/AL
035433010 - "20 mg compresse gastroresistenti" 7x1 compresse in blister AL/AL
035433022 - "20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister AL/AL
035433034 - "20 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister AL/AL
035433046 - "20 mg compresse gastroresistenti" 25x1 compresse in blister AL/AL
035433059 - "20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister AL/AL
035433061 - "20 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister AL/AL
035433073 - "20 mg compresse gastroresistenti" 50x1 compresse in blister AL/AL
035433085 - "20 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister AL/AL
035433097 - "20 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister AL/AL
035433109 - "20 mg compresse gastroresistenti" 90 compresse in blister AL/AL
035433111 - "20 mg compresse gastroresistenti" 98 compresse in blister AL/AL
035433123 - "20 mg compresse gastroresistenti" 100x1 compresse in blister AL/AL
035433135 - "20 mg compresse gastroresistenti" 140 compresse in blister AL/AL

035433364 - "40 mg compresse gastroresistenti" 2 compresse in flacone
035433376 - "40 mg compresse gastroresistenti" 5 compresse in flacone
035433388 - "40 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in flacone
035433390 - "40 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in flacone
035433402 - "40 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in flacone
035433414 - "40 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in flacone
035433426 - "40 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in flacone
035433438 - "40 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in flacone
035433440 - "40 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in flacone
035433453 - "40 mg compresse gastroresistenti" 100 compresse in flacone
035433465 - "40 mg compresse gastroresistenti" 140 (28x5) compresse in flacone

035433147 - "40 mg compresse gastroresistenti" 3 compresse in blister AL/AL
035433150 - "40 mg compresse gastroresistenti" 7 compresse in blister AL/AL
035433162 - "40 mg compresse gastroresistenti" 7x1 compresse in blister AL/AL
035433174 - "40 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister AL/AL
035433186 - "40 mg compresse gastroresistenti" 15 compresse in blister AL/AL
035433198 - "40 mg compresse gastroresistenti" 25x1 compresse in blister AL/AL
035433200 - "40 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister AL/AL
035433212 - "40 mg compresse gastroresistenti" 30 compresse in blister AL/AL
035433224 - "40 mg compresse gastroresistenti" 50x1 compresse in blister AL/AL
035433236 - "40 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse in blister AL/AL
035433248 - "40 mg compresse gastroresistenti" 60 compresse in blister AL/AL
035433251 - "40 mg compresse gastroresistenti" 90 compresse in blister AL/AL

035433503 - “40 mg compresse gastroresistenti” 98 compresse in blister AL/AL
035433515 - “40 mg compresse gastroresistenti” 100x1 compresse in blister AL/AL
035433527 - “40 mg compresse gastroresistenti” 140 compresse in blister AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL’AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 5 Febbraio 2002.

Data dell’ultimo rinnovo: marzo 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web di AIFA.

Agenzia Italiana del Farmaco

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esopral 40 mg polvere per soluzione iniettabile/per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene esomeprazolo 40 mg (come sale sodico).

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene <1 mmole di sodio (23mg) per 40 mg, i.e. sostanzialmente sodio libero.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/per infusione.

Massa porosa o polvere bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Esopral per iniezione ed infusione è indicato per:

Adulti

- il trattamento antisecretorio gastrico, quando la somministrazione orale non è possibile, nei casi di:
 - malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) nei pazienti con esofagite e/o sintomi gravi da reflusso.
 - guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei.
 - prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei nei pazienti a rischio.
- prevenzione del risanguinamento dopo il trattamento endoscopico dell'emorragia acuta di ulcere gastriche o duodenali.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 18 anni

- il trattamento antisecretorio gastrico, quando la somministrazione orale non è possibile, nei casi di:
 - Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) in pazienti con esofagite erosiva da reflusso e/o sintomi gravi da reflusso.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Trattamento antisecretorio gastrico, quando la somministrazione orale non è possibile

I pazienti che non possono assumere farmaci per via orale possono essere trattati per via parenterale con esomeprazolo 20-40 mg una volta al giorno. I pazienti con esofagite da reflusso devono essere trattati con 40 mg una volta al giorno. I pazienti con malattia da reflusso sintomatica devono assumere una dose di 20 mg una volta al giorno.

Per la guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei, la dose usuale è di 20 mg una volta al giorno. Per la prevenzione delle ulcere gastriche e

duodenali associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei, i pazienti a rischio devono essere trattati con 20 mg una volta al giorno.

La durata del trattamento per via endovenosa deve essere breve e il passaggio alla terapia orale deve avvenire appena possibile.

Prevenzione del risanguinamento delle ulcere gastriche e duodenali

Dopo trattamento endoscopico dell'emorragia acuta di ulcere gastriche o duodenali, somministrare 80 mg di esomeprazolo per infusione in bolo per 30 minuti, seguito da una infusione endovenosa continua di 8 mg/h per 3 giorni (72 ore).

Al periodo di trattamento parenterale deve seguire terapia di soppressione acida per via orale.

Modo di somministrazione

Per la preparazione della soluzione ricostituita, vedere paragrafo 6.6.

Iniezione

Dose da 40 mg

5 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti.

Dose da 20 mg

2,5 ml o metà della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Infusione

Dose da 40 mg

La soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa in 10-30 minuti.

Dose da 20 mg

Metà della soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa in 10-30 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Dose in bolo da 80 mg

La soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa continua per 30 minuti.

Dose da 8 mg/h

La soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa continua per un periodo di 71,5 ore (con una velocità di infusione calcolata di 8 mg/h. Vedere paragrafo 6.3 per la validità della soluzione ricostituita).

Popolazioni speciali

Danno renale

Nei pazienti con ridotta funzionalità renale non sono necessari adattamenti di dosaggio. In considerazione della limitata esperienza clinica, i pazienti con grave insufficienza renale devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Malattia da reflusso gastroesofageo: nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto nessun adattamento della dose. Nei pazienti con grave compromissione epatica non deve essere superata la dose massima giornaliera di 20 mg di Esopral (vedere paragrafo 5.2).

Ulcere sanguinanti: nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto nessun adattamento della dose. Nei pazienti con grave compromissione epatica, dopo la dose iniziale in bolo

di 80 mg di Esopral per infusione, può essere sufficiente continuare il trattamento con la dose di 4 mg/h per 71,5 ore come infusione endovenosa continua (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non sono necessari adattamenti della dose.

Popolazione pediatrica

Posologia

Bambini e adolescenti da 1 a 18 anni di età

Trattamento antisecretorio gastrico, quando la somministrazione orale non è possibile

I pazienti che non possono assumere medicinali per via orale possono essere trattati per via parenterale una volta al giorno, come parte di un intero periodo di trattamento per malattia da reflusso gastroesofageo (vedere dosaggi nella tabella sotto riportata).

Solitamente la durata del trattamento endovenoso deve essere breve e il trasferimento a terapia orale deve essere fatto il prima possibile.

Dosi endovenose raccomandata di esomeprazolo

Fascia d'età	Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva	Trattamento sintomatico della MRGE
1-11 Anni	Peso corporeo <20 kg: 10 mg una volta al giorno Peso corporeo ≥ 20 kg: 10 mg o 20 mg una volta al giorno	10 mg una volta al giorno
12-18 Anni	40 mg una volta al giorno	20 mg una volta al giorno

Modo di somministrazione

Per la preparazione della soluzione ricostituita, vedere paragrafo 6.6.

Iniezione

Dose da 40 mg

5 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti.

Dose da 20 mg

2,5 ml o metà della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere scartata.

Dose da 10 mg 1,25 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere scartata.

Infusione

Dose da 40 mg

La soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa della durata da 10 a 30 minuti.

Dose da 20 mg

Metà della soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa della durata da 10 a 30 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere scartata.

Dose da 10 mg

Un quarto della soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa della durata da 10 a 30 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere scartata.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, verso sostituti benzimidazolici o a uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'esomeprazolo non deve essere usato in concomitanza con nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di un'ulcera gastrica, la natura maligna dell'ulcera deve essere esclusa in quanto la terapia con Esopral può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Infezioni gastrointestinali

Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento della vitamina B12

Esomeprazolo, come tutti i farmaci acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo deve essere preso in considerazione in pazienti in terapia a lungo termine con riserve corporee ridotte o con fattori di rischio per ridotto assorbimento della vitamina B12.

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come esomeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica. Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Rischio di frattura

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Esopral. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Combinazione con altri medicinali

La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir con un inibitore di pompa protonica è inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico in associazione ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; la dose di esomeprazolo non deve superare i 20 mg.

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. All'inizio o alla fine del trattamento con esomeprazolo deve essere considerata la potenziale interazione con i medicinali metabolizzati dal CYP2C19. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel e esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel.

Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs)

Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) come eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere pericolose per la vita, sono state segnalate molto raramente in associazione al trattamento con esomeprazolo.

I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi delle reazioni cutanee gravi EM/SJS/TEN/DRESS e devono consultare immediatamente un medico quando osservano segni o sintomi indicativi.

L'esomeprazolo deve essere interrotto immediatamente in caso di segni e sintomi di reazioni cutanee gravi e, se necessario, devono essere fornite ulteriori cure mediche/un attento monitoraggio.

La ri-somministrazione del farmaco non deve essere effettuata in pazienti con EM/SJS/TEN/DRESS.

Interferenza con gli esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Esopral deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore di pompa protonica.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Influenza dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Inibitori delle proteasi

Sono state segnalate interazioni tra omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica e i meccanismi di tali interazioni non sono sempre noti. Un aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono attraverso inibizione del CYP2C19.

È stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici di atazanavir e nelfinavir quando somministrati con omeprazolo e pertanto la somministrazione concomitante non è raccomandata.

La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg/die) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg nei volontari sani determina una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% dell'AUC, C_{max} e C_{min}). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non compensa l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg/die) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/die senza omeprazolo 20 mg/die. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg/die) ha ridotto l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi di nelfinavir del 36–39% e l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75–92%. A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere sezione 4.4) e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati aumentati livelli sierici (80–100%) di saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg/die). Il trattamento con

omeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di darunavir (in co-somministrazione con ritonavir) e amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di amprenavir (con e senza co-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir).

Metotressato

In alcuni pazienti è stato riportato che i livelli di metotressato aumentano se somministrato insieme a inibitori della pompa protonica. In presenza di alte dosi di metotressato, può essere necessario prendere in considerazione la sospensione temporanea di esomeprazolo.

Tacrolimus

È stato riportato che i livelli sierici di tacrolimus aumentano se somministrato insieme ad esomeprazolo. Deve essere eseguito un maggiore monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus e della funzionalità renale (clearance della creatinina), e il dosaggio di tacrolimus deve essere regolato se necessario.

Medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La soppressione dell'acidità gastrica correlata al trattamento con esomeprazolo e con altri inibitori della pompa protonica può diminuire o aumentare l'assorbimento di medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due dei dieci soggetti). È stata raramente segnalata tossicità per la digossina. Tuttavia, occorre cautela quando l'esomeprazolo è somministrato ad alte dosi ai pazienti anziani. Il monitoraggio dell'uso terapeutico di digossina deve quindi essere rinforzato.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Quando l'esomeprazolo è associato ad altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali possono essere aumentate e può rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Non sono stati effettuati studi di interazione *in vivo* con il regime endovenoso a dosi elevate (80 mg + 8 mg/h). L'effetto dell'esomeprazolo sui farmaci metabolizzati dal CYP2C19 potrebbe essere più marcato durante tale regime, pertanto i pazienti devono essere strettamente monitorati per gli effetti indesiderati durante il periodo di somministrazione endovenosa di 3 giorni.

Diazepam

La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg per via orale promuove una riduzione del 45% della clearance di diazepam, substrato del CYP2C19.

Fenitoina

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo per via orale e fenitoina promuove nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli plasmatici minimi di fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo.

Voriconazolo

L'omeprazolo (40 mg/die) aumenta la C_{max} e l' AUC_{τ} di voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

Cilostazolo

Omeprazolo come pure esomeprazolo agiscono da inibitori del CYP2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg in soggetti sani in uno studio incrociato, ha aumentato la C_{max} e l' AUC di cilostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente.

Cisapride

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante per via orale di esomeprazolo 40 mg e cisapride promuove un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica della cisapride.

Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride da sola non è ulteriormente allungato in seguito all'associazione di cisapride ed esomeprazolo.

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo per via orale a pazienti in trattamento con warfarin ha evidenziato, in uno studio clinico, che i tempi di coagulazione rimanevano entro un intervallo di normalità. Tuttavia, dopo la commercializzazione di esomeprazolo orale, durante il trattamento concomitante, sono stati segnalati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

Clopidogrel

I risultati ottenuti da studi su soggetti sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg / dose di mantenimento 75 mg al giorno) ed esomeprazolo (40 mg p.o. al giorno), risultante in una diminuzione media del 40% dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel ed in una diminuzione media del 14% dell'inibizione massima (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica.

Uno studio su soggetti sani ha mostrato che l'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel è diminuita quasi del 40% quando clopidogrel viene somministrato in concomitanza con una dose fissa della combinazione esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg rispetto a quando somministrato da solo. Tuttavia, in questi soggetti, il livello massimo d'inibizione (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica è stata la stessa nei gruppi trattati con clopidogrel e con clopidogrel + combinazione (esomeprazolo + ASA).

Sono stati riportati dati divergenti, provenienti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di una interazione PK/PD di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di clopidogrel.

Medicinali senza alcuna interazione clinica rilevante

Amoxicillina e chinidina

È stato dimostrato che l'esomeprazolo non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina e chinidina.

Naprossene o rofecoxib

Non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti negli studi a breve termine in cui è stata valutata la somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib.

Influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo

Medicinali che inibiscono il CYP2C19 e/o il CYP3A4

L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante per via orale con esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.) promuove un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo.

La somministrazione concomitante di esomeprazolo ed un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC_r dell'omeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni, tuttavia, deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine.

Medicinali che inducono il CYP2C19 o CYP3A4

I medicinali noti per l'induzione di CYP2C19 o CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'erba di S. Giovanni) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo per l'aumento del metabolismo dell'esomeprazolo.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per l'esomeprazolo i dati sull'esposizione in gravidanza sono insufficienti. Nessun dato sulla malformazione o sull'effetto fetotossico è emerso da studi epidemiologici, condotti con la miscela racemica di omeprazolo su un largo numero di donne in gravidanza. Studi condotti negli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti a carico dello sviluppo embrionofetale. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, parto o sviluppo postnatale. La prescrizione di Esopral a donne in gravidanza deve avvenire con cautela.

Una quantità limitata di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) indica l'assenza di malformazione e di tossicità feto/neonatale dell'esomeprazolo.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo sia escreto nel latte materno. Le informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati e nei bambini sono insufficienti. Esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi condotti su animali con la miscela racemica di omeprazolo, somministrata per via orale non indicano effetti sulla fertilità.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Esomeprazolo ha una bassa influenza sulla capacità di guidare e usare macchinari. Reazione avverse quali capogiro (non comune) e visione offuscata (raro) sono state riportate (vedere paragrafo 4.8). Se affetti, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mal di testa, dolore addominale, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse che sono state più comunemente riportate negli studi clinici (e quindi dopo l'uso post-marketing). In aggiunta, il profilo di sicurezza è simile per diverse formulazioni, indicazioni terapeutiche, fasce di età e popolazioni di pazienti.

Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse del prodotto medicinale sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo somministrato per via orale o endovenosa e dopo la commercializzazione della formulazione orale. Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza (Molto comune $\geq 1/10$; Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; Molto raro $< 1/10.000$; non nota - la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatriemia
	Non nota	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); grave ipomagnesiemia può essere correlata ad ipocalcemia. Ipomagnesiemia può anche essere associata a ipopotassiemia.
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Non comune	Offuscamento della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Secchezza della bocca
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Innalzamento dei valori degli enzimi epatici
	Raro	Epatiti con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica preesistente
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Comune	Reazioni nel sito di somministrazione*
	Non comune	Dermatiti, prurito, eruzione cutanea, orticaria
	Raro	Alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
	Non nota	Lupus eritematosus cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Artralgia, mialgia
	Molto raro	Debolezza muscolare

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata riportata in concomitanza insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere, aumentata sudorazione

*Le reazioni nel sito di somministrazione sono state principalmente osservate in uno studio con esposizione ad alte dosi per 3 giorni (72 ore). Vedere paragrafo 5.3.

Compromissione irreversibile della visione è stata segnalata in casi isolati di pazienti gravemente malati che hanno ricevuto omeprazolo (forma racemica) per iniezione endovenosa, specialmente in dosi elevate, ma non è stata stabilita alcuna relazione di causalità con il farmaco.

Popolazione pediatrica

Uno studio multinazionale randomizzato, in aperto, è stato condotto per la valutazione della farmacocinetica di dosi ripetute per via endovenosa per 4 giorni di esomeprazolo, somministrato una volta al giorno, in pazienti in età pediatrica da 0 a 18 anni (vedere paragrafo 5.2). Un totale di 57 pazienti (8 bambini nella fascia di età tra 1-5 anni) sono stati inclusi per la valutazione della tollerabilità. I risultati di tollerabilità sono coerenti con il noto profilo di tollerabilità di esomeprazolo, e non sono pervenute nuove segnalazioni.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9. Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale è attualmente molto limitata. Sintomi gastrointestinali e debolezza sono stati descritti in relazione all'assunzione orale di 280 mg. Dosi singole orali di 80 mg di esomeprazolo e dosi endovenose di 308 mg di esomeprazolo in 24 ore non hanno causato conseguenze.

Non è noto un antidoto specifico. L'esomeprazolo è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e pertanto non è velocemente dializzabile. Come in tutti i casi di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico, adottando misure di supporto generiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per patologie acido-correlate, inibitori della pompa acida.
Codice ATC: A02BC05.

Esomeprazolo è l'isomero-S dell'omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione specifico e selettivo. L'esomeprazolo è un inibitore specifico della pompa acida a livello della cellula parietale. Entrambi gli isomeri dell'omeprazolo, R- e S-, hanno attività farmacodinamica simile.

Meccanismo d'azione

L'esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari della cellula parietale, dove inibisce l'enzima $H^+K^+-ATPasi$ - pompa acida promuovendo un'inibizione della secrezione acida basale e stimolata.

Effetti farmacodinamici

Dopo 5 giorni di somministrazione orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica. L'effetto osservato è simile indipendentemente dalla somministrazione orale o endovenosa di esomeprazolo.

È stata dimostrata una correlazione tra l'esposizione orale al farmaco e l'inibizione della secrezione acida usando l'AUC come parametro surrogato della concentrazione plasmatica.

Durante la somministrazione endovenosa di esomeprazolo 80 mg come infusione in bolo per 30 minuti, seguita da infusione endovenosa continua di 8 mg/h per 23,5 ore in soggetti sani, sono stati mantenuti valori di pH intragastrico superiori a 4 e superiori a 6 per un tempo medio rispettivamente di 21 e di 11-13 ore su 24.

L'esomeprazolo 40 mg per via orale determina la guarigione dell'esofagite da reflusso in circa il 78% dei pazienti dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane.

In uno studio clinico randomizzato, controllato versus placebo, in doppio cieco, pazienti con ulcera peptica sanguinante, endoscopicamente confermata, caratterizzata come Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati per essere trattati con Esopral soluzione per infusione (n=375) o con placebo (n=389). A seguito dell'emostasi endoscopica, i pazienti sono stati trattati con 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa in bolo per 30 minuti, seguita da infusione continua di 8 mg/ora di esomeprazolo o di placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti sono stati trattati in aperto con Esopral 40 mg per via orale per 27 giorni per la soppressione acida. Il risanguinamento entro 3 giorni è stato osservato nel 5,9% dei pazienti nel gruppo trattato con Esopral rispetto al 10,3% nel gruppo trattato con placebo. 30 giorni dopo il trattamento, il risanguinamento si è verificato nel 7,7% dei pazienti nel gruppo trattato con Esopral contro il 13,6% dei pazienti nel gruppo trattato con placebo.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Un aumento del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrinemia, è stato osservato sia nei bambini che negli adulti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati sono considerati di non rilevanza clinica.

Durante il trattamento orale a lungo termine con farmaci antisecretori, è stato osservato un aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche che rappresentano la fisiologica conseguenza della pronunciata inibizione della secrezione acida. Dette formazioni sono di natura benigna e appaiono reversibili.

La riduzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi motivo, compreso gli inibitori di pompa protonica, innalza la carica batterica gastrica, di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati.

Popolazione pediatrica

In uno studio controllato con placebo (98 pazienti di età tra 1 e 11 mesi), sono stati valutati l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con segni e sintomi di MRGE. È stato somministrato esomeprazolo 1 mg / kg una volta al giorno per via orale per 2 settimane (fase in aperto) e 80 pazienti sono stati inclusi per ulteriori 4 settimane (fase in doppio cieco, di sospensione della terapia). Non c'è stata differenza significativa tra esomeprazolo e placebo per l'obiettivo primario: il tempo intercorso all'interruzione del trattamento per peggioramento dei sintomi.

In uno studio controllato con placebo, sono stati valutati l'efficacia e la sicurezza in 52 pazienti di età inferiore ad 1 mese con sintomi di MRGE. È stato somministrato esomeprazolo 0,5 mg / kg una volta al giorno per via orale per un minimo di 10 giorni. Non c'è stata alcuna differenza significativa tra esomeprazolo e placebo per l'obiettivo primario: modifica del numero di episodi sintomatici di MRGE rispetto al basale.

I risultati di ulteriori studi pediatrici mostrano inoltre che 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg di esomeprazolo in bambini di età inferiore a 1 mese e tra 1 mese e 11 mesi, ha ridotto la percentuale media di tempo con pH intra-esofageo <4. Il profilo di sicurezza sembra essere uguale a quello osservato negli adulti.

In uno studio in pazienti pediatrici con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) (da <1 a 17 anni di età) che ricevono un trattamento a lungo termine con inibitori della pompa protonica, il 61% dei bambini ha sviluppato gradi minori di iperplasia delle cellule ECL senza alcun significato clinico noto e senza alcuno sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario nei soggetti sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo. Il 97% di esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

L'esomeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo dell'esomeprazolo è dipendente dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione di idrossi- e desmetil metaboliti dell'esomeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfonato che rappresenta il principale metabolita plasmatico.

Eliminazione

I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui rapidi metabolizzatori forniti di un enzima CYP2C19 funzionante.

La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 l/h dopo una singola dose e pari a circa 9 l/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica di esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute.

Nell'intervallo di tempo tra le somministrazioni l'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

I maggiori metaboliti dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida. Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene escreto come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine.

Linearità/Non linearità

L'esposizione totale (AUC) aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose dipendente e promuove una relazione non lineare dose-AUC dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute alla diminuzione del metabolismo

da primo passaggio e della clearance sistemica probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata da esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato.

Il picco di concentrazione plasmatica media, a seguito della somministrazione ripetuta di iniezioni endovenose di esomeprazolo 40 mg, è di circa 13,6 micromoli/l. Il picco di concentrazione plasmatica media, dopo una dose orale corrispondente, è di circa 4,6 micromoli/l. Un leggero aumento (circa del 30%) può essere osservato nella esposizione totale dopo la somministrazione endovenosa rispetto alla somministrazione orale. È stato osservato un aumento in relazione lineare alla dose nell'esposizione totale dopo somministrazione endovenosa di esomeprazolo per infusione della durata di 30 minuti (40 mg, 80 mg o 120 mg) seguita da infusione continua (4 mg/h o 8 mg/h) per 23,5 ore.

Popolazione di pazienti particolari

Metabolizzatori lenti

Approssimativamente il 2,9±1,5% della popolazione ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19 ed è denominata metabolizzatori lenti. In questi individui è probabile che il metabolismo dell'esomeprazolo sia principalmente catalizzato attraverso il CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 40 mg di esomeprazolo per via orale, la media dell'esposizione totale era approssimativamente più alta del 100% nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori rapidi). Il picco medio di concentrazione plasmatica era aumentato di circa il 60%. Differenze simili sono state osservate con la somministrazione endovenosa di esomeprazolo. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'esomeprazolo.

Sesso

Dopo una singola somministrazione orale di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'esposizione totale è approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi. Differenze simili sono state osservate con la somministrazione endovenosa di esomeprazolo. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

Compromissione epatica

Il metabolismo dell'esomeprazolo nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata può essere compromesso. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche con conseguente raddoppiamento dell'esposizione totale di esomeprazolo. Quindi nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo con disfunzioni gravi non deve essere superata la dose massima di 20 mg. Nei pazienti con ulcere sanguinanti e con grave compromissione epatica, dopo la dose iniziale in bolo da 80 mg, può essere sufficiente continuare il trattamento con la dose di 4 mg/h per 71,5 ore per infusione endovenosa continua.

L'esomeprazolo ed i suoi principali metaboliti non hanno alcuna tendenza all'accumulo quando vengono somministrati una volta al giorno.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Poiché il rene è responsabile dell'escrezione dei metaboliti dell'esomeprazolo ma non dell'eliminazione del composto di origine, si ritiene che il metabolismo dell'esomeprazolo non venga modificato nei pazienti con funzionalità renale ridotta.

Anziani

Il metabolismo dell'esomeprazolo non è significativamente modificato nei soggetti anziani (71-80 anni).

Popolazione pediatrica

In uno studio multi-nazionale a dosi ripetute, randomizzato, in aperto, esomeprazolo è stato somministrato una volta al giorno tramite iniezione della durata di 3 minuti nell'arco di 4 giorni. Lo studio include un totale di 59 pazienti in età pediatrica da 0 a 18 anni di cui 50 pazienti (7 bambini nella fascia di età tra 1 e 5 anni) completano lo studio e sono stati valutati la farmacocinetica di esomeprazolo.

La tabella sotto mostra i dati di farmacocinetica conseguenti alla somministrazione endovenosa per iniezione di 3 minuti in pazienti pediatrici e in soggetti sani adulti.

I valori riportati nella tabella rappresentano la media geometrica (intervallo).

La dose di 20 mg nell'adulto è stata somministrata in infusione di 30 minuti. La concentrazione allo "Steady state" (Css max) (stato in cui il farmaco si trova in equilibrio nel sangue fra quanto arriva con le nuove somministrazioni e quanto ne viene metabolizzato ed eliminato) è stata misurata 5 minuti dopo la dose somministrata in tutti i gruppi di pazienti pediatrici e dopo 7 minuti negli adulti che avevano assunto la dose di 40 mg, e dopo il termine dell'infusione negli adulti che assumevano i 20 mg.

Gruppi di età	Dose somministrata	AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$)	Css max ($\mu\text{mol/l}$)
0-1 month*	0.5 mg/kg (n=6)	7.5 (4.5-20.5)	3.7 (2.7-5.8)
1-11 months*	1.0 mg/kg (n=6)	10.5 (4.5-22.2)	8.7 (4.5-14.0)
1-5 years	10 mg (n=7)	7.9 (2.9-16.6)	9.4 (4.4-17.2)
6-11 years	10 mg (n=8)	6.9 (3.5-10.9)	5.6 (3.1-13.2)
	20 mg (n=8)	14.4 (7.2-42.3)	8.8 (3.4-29.4)
12-17 years	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)
Adults	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)

*I pazienti di età compresa fra 0 e 1 mese sono stati definiti come età \geq a 32 e $<$ di 44 settimane, riferendosi alla somma dell'età gestazionale con le settimane dalla nascita. Un paziente di età \geq a 44 settimane è stato definito appartenente al gruppo di età tra 1 e 11 mesi.

Le previsioni basate su modelli indicano che la Css (max) in seguito alla somministrazione endovenosa di esomeprazolo in infusioni di 10 minuti, 20 minuti e 30 minuti, sarà ridotta in media del 37%-49%, 54%- 66% e 61% - 72%, rispettivamente, in tutti i gruppi di età e dosaggio rispetto a quando la dose viene somministrata come iniezione della durata di 3 minuti.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

I dati non clinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo. Reazioni avverse non osservate in studi clinici, ma osservate negli animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con una possibile rilevanza clinica sono le seguenti:

Gli studi di cancerogenesi nei ratti trattati per via orale con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali modificazioni sono il risultato di un'elevata e pronunciata ipergastrinemia secondaria all'inibizione acida e sono state osservate nel ratto dopo trattamenti protratti nel tempo con gli inibitori della secrezione acida gastrica. Nel programma pre-clinico, per la formulazione endovenosa di esomeprazolo, non è stata evidenziata irritazione vasale, ma è stata notata una leggera reazione infiammatoria tissutale nella sede di iniezione dopo somministrazione sottocutanea (perivenosa)(vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Sodio edetato,
Sodio idrossido (per regolazione del pH).

6.2. Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere usato con altri farmaci ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3. Periodo di validità

2 anni in tutte le zone climatiche.

Periodo di validità dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante il periodo d'uso è stata dimostrata per 12 ore a 30° C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce. I flaconcini possono tuttavia essere conservati nelle normali condizioni di luce interna, al di fuori della scatola, fino a 24 ore. Non conservare a temperatura superiore ai 30° C.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 5 ml in vetro borosilicato incolore, Tipo I. Chiusura con tappo di gomma bromobutile senza lattice, capsula di alluminio e coperchio in plastica ad apertura a scatto.

Confezioni:

1 flaconcino

10 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente, prima della somministrazione, per verificare la presenza di particelle in sospensione e un cambiamento di colore. Utilizzare esclusivamente la soluzione che si presenta limpida. Solo per uso singolo.

Se non è necessario utilizzare l'intero contenuto ricostituito nel flaconcino, il prodotto non utilizzato deve essere smaltito in conformità con le disposizioni locali in materia

Iniezione 40 mg

La soluzione iniettabile (8 mg/ml) deve essere preparata aggiungendo 5 ml di cloruro di sodio 0,9% per uso endovenoso al flaconcino contenente esomeprazolo.

La soluzione iniettabile così ricostituita si presenta limpida e da incolore a giallo molto pallido.

Infusione 40 mg

La soluzione per infusione deve essere preparata dissolvendo il contenuto di un flaconcino di esomeprazolo 40 mg in un volume fino a 100 ml di cloruro di sodio 0,9% per uso endovenoso.

Infusione 80 mg

La soluzione per infusione deve essere preparata dissolvendo il contenuto di due flaconcini di esomeprazolo 40 mg fino al raggiungimento di un volume pari a 100 ml di cloruro di sodio 0,9% per uso endovenoso.

La soluzione per infusione così ricostituita si presenta limpida e da incolore a giallo molto pallido.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Dompe farmaceutici S.p.A. Via San Martino 12 - 20122 Milano

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035433539 - Esopral "40 mg polvere per soluzione iniettabile / per infusione" – 1 flaconcino polvere – in commercio

035433541 - Esopral "40 mg polvere per soluzione iniettabile / per infusione" – 10 flaconcini polvere

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 Dicembre 2004

Data dell'ultimo rinnovo: marzo 2011.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web di AIFA

Agenzia Italiana del Farmaco