

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESOMEPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti

ESOMEPRAZOLO DOC 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: 20 mg di esomeprazolo (sotto forma di esomeprazolo magnesio amorfo)

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene anche non più di 27,45 mg di saccarosio.

Ogni compressa contiene: 40 mg di esomeprazolo (sotto forma di esomeprazolo magnesio amorfo)

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa contiene anche non più di 54,90 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti

20 mg: compresse rivestite con film, ovali, biconvesse, di colore da rosso mattone chiaro a marrone, con "E5" impresso su un lato e lisce sull'altro lato.

40 mg: compresse rivestite con film, ovali, biconvesse, di colore da rosso mattone chiaro a marrone, con "E6" impresso su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ESOMEPRAZOLO DOC compresse gastroresistenti è indicato negli adulti per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

In associazione a regimi terapeutici antibatterici appropriati per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e

- la guarigione di ulcere duodenali associate a *Helicobacter pylori* e
- la prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

Pazienti che richiedono una terapia cronica a base di FANS

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

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

ESOMEPRAZOLO DOC compresse gastroresistenti è indicato nella popolazione pediatrica di età superiore ai 12 anni per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

In associazione ad 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.

Si raccomanda un trattamento supplementare di 4 settimane per i pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o ha sintomi persistenti.

- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive

20 mg una volta al giorno.

- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

20 mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se il controllo dei sintomi non è raggiunto dopo 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad indagini supplementari. Una volta che i sintomi si sono risolti, il controllo sintomatico successivo può essere ottenuto utilizzando 20 mg una volta al giorno. È possibile utilizzare un regime al bisogno con l'assunzione di 20 mg una volta al giorno, se necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppare ulcere gastriche e duodenali, il controllo sintomatico successivo con un regime al bisogno non è raccomandato.

In associazione a regimi terapeutici antibatterici appropriati per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e

- la guarigione di ulcere duodenali associate a *Helicobacter pylori* e
- la prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

20 mg di ESOMEPRAZOLO DOC compresse con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, tutti due volte al giorno per 7 giorni.

Pazienti che richiedono una terapia cronica a base di FANS

- guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia a base di FANS:
la dose abituale è di 20 mg una volta al giorno. La durata del trattamento è di 4-8 settimane.

- prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia a base di FANS, nei pazienti a rischio:

20 mg una volta al giorno.

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche

40 mg una volta al giorno per 4 settimane dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison

La dose iniziale raccomandata di ESOMEPRAZOLO DOC è 40 mg due volte al giorno. La dose deve quindi essere adeguata individualmente e il trattamento deve essere proseguito fino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllata con dosi comprese tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. In caso di dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Compromissione renale

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Data l'esperienza limitata nei pazienti con grave insufficienza renale, tali pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Per i pazienti con compromissione epatica grave, non superare una dose massima di 20 mg di ESOMEPRAZOLO DOC (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

Popolazione pediatrica

Adolescenti di età superiore ai 12 anni

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

40 mg una volta al giorno per 4 settimane

Si raccomanda un trattamento supplementare di 4 settimane per i pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o ha sintomi persistenti.

- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive

20 mg una volta al giorno

- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

20 mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se il controllo dei sintomi non è raggiunto dopo 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad indagini supplementari. Una volta che i sintomi si sono risolti, il controllo sintomatico successivo può essere ottenuto utilizzando 20 mg una volta al giorno.

Trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori*

Quando si seleziona la terapia antibiotica appropriata, devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali riguardanti la resistenza batterica, la durata del

trattamento (di solito 7 giorni, ma qualche volta fino a 14 giorni) e l'uso appropriato degli agenti antibatterici. Il trattamento deve essere supervisionato da uno specialista.

La dose raccomandata è:

Peso	Posologia
30-40 kg	Combinazione con due antibiotici: esomeprazolo compresse 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg/peso corporeo sono somministrati insieme due volte al giorno per una settimana
> 40 kg	Combinazione con due antibiotici: esomeprazolo compresse 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg sono somministrati insieme due volte al giorno per una settimana

Bambini di età inferiore ai 12 anni

ESOMEPRAZOLO DOC non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, in quanto non ci sono dati disponibili. Altre forme farmaceutiche di esomeprazolo possono essere più adatte per questa fascia di età; chiedere al medico o al farmacista.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Le compresse non devono essere masticate o frantumate. Per i pazienti con difficoltà a deglutire, le compresse possono essere sciolte in mezzo bicchiere di acqua non gassata. Non utilizzare alcun altro liquido, in quanto il rivestimento gastroresistente potrebbe sciogliersi. Mescolare finché le compresse si disgregano e bere l'acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Riempire di nuovo il bicchiere con acqua fino a metà e bere. I granuli della compressa non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire, le compresse possono essere sciolte in acqua non gassata e somministrate mediante una sonda gastrica. È importante verificare l'adeguatezza della siringa e della sonda scelte prima del loro uso.

Per le istruzioni per la preparazione e la somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, a benzimidazoli sostituiti 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 (ad es. calo ponderale significativo non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, si deve escludere un'eventuale natura maligna dell'ulcera, in quanto il trattamento con ESOMEPRAZOLO DOC può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Uso a lungo termine

I pazienti trattati a lungo termine (in particolare quelli trattati per più di un anno) devono essere sottoposti a regolari controlli.

Trattamento al bisogno

I pazienti in trattamento "al bisogno" devono essere invitati a contattare il proprio medico in caso di variazione della natura dei sintomi.

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

In caso di prescrizione di esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, si devono prendere in considerazione le eventuali interazioni con il principio attivo per tutti i componenti della triplice terapia. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e pertanto si devono prendere in considerazione le controindicazioni e le interazioni per claritromicina quando si usa la triplice terapia nei pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP3A4 come cisapride.

Infezioni gastrointestinali

Il trattamento con inibitori della pompa protonica può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali come *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento di vitamina B12

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

Ipomagnesemia

E' 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 affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri 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), possono 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 ESOMEPRAZOLO DOC. 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.

Associazione con altri medicinali

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

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Quando si comincia o si termina un trattamento con esomeprazolo si deve prendere in considerazione la possibile interazione con altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19. È stata osservata una interazione tra clopidogrel e omeprazolo (vedere paragrafo 4.5). L'importanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato.

Al momento della prescrizione di esomeprazolo per la terapia al bisogno, si devono prendere in considerazione le implicazioni delle interazioni con altri medicinali dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5).

Saccarosio

Questo prodotto medicinale contiene saccarosio. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Interferenze con esami di laboratorio

Aumentati livelli di CgA possono interferire con esami per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto almeno 5 giorni prima della misurazione di CgA (vedere paragrafo 5.1).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Inibitori della proteasi

È stata segnalata un'interazione di omeprazolo con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica ed i meccanismi che si celano dietro queste interazioni segnalate non sono sempre noti. Il pH gastrico aumentato durante il trattamento con omeprazolo può alterare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi d'interazione passano attraverso l'inibizione del CYP 2C19.

Per atazanavir e nelfinavir, sono stati segnalati livelli sierici diminuiti in caso di somministrazione insieme a omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani ha indotto una diminuzione sostanziale dell'esposizione di atazanavir (diminuzione del 75% ca. dell'AUC, C_{max} e C_{min}). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto di omeprazolo sull'esposizione di atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani ha indotto una diminuzione del 30% circa dell'esposizione di atazanavir a confronto con l'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in dose singola giornaliera senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha diminuito l'AUC media di nelfinavir, C_{max} e C_{min} , del 36-39 % e l'AUC media, C_{max} e C_{min} , per il

metabolita M8 farmacologicamente attivo è diminuita del 75-92%. In considerazione degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante con esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4) e la somministrazione concomitante con esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Per saquinavir (con ritonavir in concomitanza), sono stati segnalati livelli sierici aumentati (80-100%) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg una volta al giorno). Il trattamento con omeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di darunavir (con ritonavir in concomitanza) e amprenavir (con ritonavir in concomitanza). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di amprenavir (con e senza ritonavir in concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di lopinavir (con ritonavir in concomitanza).

Metotrexato

È stato riportato che, quando somministrato insieme ai PPI, i livelli di metotrexato aumentano in alcuni pazienti. Può essere necessario, in caso di una somministrazione di metotrexato a dosi elevate, sospendere temporaneamente l'esomeprazolo.

Tacrolimus

È stato riportato che la somministrazione concomitante di esomeprazolo aumenta i livelli plasmatici di tacrolimus. Deve essere svolto un monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzionalità renale (clearance della creatinina) e la dose di tacrolimus deve essere modificata, se necessario.

Medicinali con assorbimento pH dipendente

La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri PPI può ridurre o aumentare l'assorbimento di medicinali con assorbimento dipendente dal pH gastrico. Come con altri medicinali che riducono l'attività intragastrica, durante il trattamento con esomeprazolo l'assorbimento di medicinali come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare.

Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina nei soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due soggetti su dieci). La tossicità da digossina è stata raramente riportata. Tuttavia, va prestata attenzione quando esomeprazolo è somministrato ad alte dosi nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve quindi essere rinforzato.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima che metabolizza l'esomeprazolo. Pertanto, quando l'esomeprazolo si combina con altri medicinali metabolizzati dal CYP2C19 come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi principi attivi possono aumentare e potrebbe essere necessaria una diminuzione della dose. Questo deve essere preso in considerazione soprattutto in caso di prescrizione di esomeprazolo per la terapia al bisogno.

Diazepam

La somministrazione concomitante di 30 mg di esomeprazolo ha indotto una diminuzione del 45% della clearance di diazepam, substrato del CYP2C19.

Fenitoina

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha comportato un aumento del 13% dei livelli minimi plasmatici di fenitoina nei pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina all'inizio o alla sospensione del trattamento con esomeprazolo.

Voriconazolo

Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato voriconazolo (un substrato del CYP2C19) C_{max} e AUC_t rispettivamente del 15% e del 41%.

Cilostazolo

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

Cisapride

In volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha indotto un aumento del 32% dell'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma nessun aumento significativo dei livelli plasmatici di picco di cisapride. L'intervallo QTc leggermente prolungato osservato dopo la somministrazione di cisapride da sola non è risultato ulteriormente prolungato quando cisapride è stata somministrata in associazione a esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti trattati con warfarin in una sperimentazione clinica ha dimostrato che i tempi di coagulazione rientravano nel range accettato. Tuttavia, dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati pochi casi isolati di INR aumentato di significatività clinica durante il trattamento concomitante. Si raccomanda il monitoraggio all'inizio e al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

Clopidogrel

I risultati di studi in soggetti sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica/farmacodinamica tra clopidogrel (dose di carico 300 mg/dose di mantenimento giornaliera 75 mg) ed esomeprazolo (40 mg al giorno per via orale), risultando in una diminuzione dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel del 40% in media e dell'inibizione massima dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) del 14% in media.

In uno studio su soggetti sani, quando clopidogrel è stato somministrato insieme ad una combinazione fissa di esomeprazolo 20 mg + acido acetilsalicilico 81 mg si è verificata una diminuzione dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel di quasi il 40% rispetto a clopidogrel da solo. Tuttavia, i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) in questi soggetti erano gli stessi nei gruppi clopidogrel e clopidogrel + la combinazione di medicinali (esomeprazolo + acido acetilsalicilico).

Sono stati riportati dati divergenti provenienti da studi clinici e osservazionali in merito alle implicazioni cliniche di una interazione farmacocinetica/farmacodinamica di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari importanti. Come precauzione, l'uso concomitante di clopidogrel deve essere scoraggiato.

Medicinali investigati senza interazione clinica rilevante

Amoxicillina e chinidina

L'esomeprazolo non ha dimostrato di avere alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di amoxicillina e chinidina.

Naproxene o rofecoxib

Studi di valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo e naproxene o rofecoxib non hanno identificato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante durante studi a breve termine.

Effetti di altri principi attivi sulla farmacocinetica di esomeprazolo

Medicinali inibitori del CYP219 e/o del CYP3A4

L'esomeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg 2 volte al giorno) ha indotto un raddoppiamento dell'esposizione (AUC) di esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può più che raddoppiare l'esposizione di esomeprazolo. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC di omeprazolo del 280%. Normalmente, in nessuna di queste situazioni è necessario un adeguamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia, l'adeguamento della dose deve essere preso in considerazione per i pazienti con grave compromissione epatica e in caso di trattamento a lungo termine.

Medicinali induttori del CYP219 e/o del CYP3A4

Medicinali noti per indurre CYP2C19 o CYP3A4 o entrambi (come rifampicina ed Erba di San Giovanni/Iperico) possono portare a diminuiti livelli plasmatici di esomeprazolo tramite l'aumento del metabolismo dello stesso.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati clinici sulle gravidanze esposte con esomeprazolo sono insufficienti. Con la miscela racemica, l'omeprazolo, i dati su un numero più elevato di gravidanze esposte da studi epidemiologici non indicano alcun effetto di malformazione o fetotossico.

Studi sugli animali con esomeprazolo non indicano alcun effetto nocivo diretto o indiretto in relazione allo sviluppo embrionale/fetale.

Studi sugli animali con la miscela racemica non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, parto o sviluppo postnatale.

Occorre cautela nel prescrivere il medicinale alle donne in stato di gravidanza.

Un aumento moderato dei dati sulle donne in gravidanza (tra i 300 e i 1000 esiti) non indica tossicità dell'esomeprazolo feto/neonatale o sulla malformazione.

Studi negli animali non mostrano effetti nocivi diretti o indiretti rispetto alla tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo venga escreto nel latte materno umano. Non ci sono dati sufficienti sugli effetti di esomeprazolo nei neonati. ESOMEPRAZOLO DOC non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Studi negli animali con la miscela racemica di omeprazolo somministrato per via orale non mostrano effetti sulla fertilità.

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

L'esomeprazolo ha una minima influenza sulla capacità di guidare i veicoli o di usare macchinari. Sono stati riportati effetti indesiderati quali capogiri (non comune) e visione offuscata (rara) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti, se interessati, non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Cefalea, dolore addominale, diarrea e nausea sono tra gli effetti indesiderati più comunemente riportati negli studi clinici (e anche dall'uso dopo la commercializzazione). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per formulazioni, indicazioni terapeutiche, gruppi di età e popolazioni di pazienti differenti. Non sono stati identificati effetti indesiderati correlati alla dose.

Tabella degli effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state identificate o sospettate nel programma di sperimentazioni cliniche per esomeprazolo e nell'esperienza post-marketing. Nessuna è stata considerata correlata alla dose.

Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza: molto comuni $\geq 1/10$; comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$); molto rari ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	reazioni di ipersensibilità, per esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	edema periferico
	Raro	iponatremia
	Non nota	ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4); grave ipomagnesemia che può correlata ad ipocalcemia; ipomagnesemia che può essere associata a ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	insonnia
	Raro	agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	aggressione, allucinazione
Patologie del sistema nervoso	Comune	cefalea

	Non comune	capogiro, parestesia, sonnolenza
	Raro	alterazione del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito
	Non comune	bocca secca
	Raro	stomatite, candidiasi gastrointestinale
	Non nota	colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	aumento degli enzimi epatici
	Raro	epatite con o senza ittero
	Molto raro	insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con patologia epatica pre-esistente
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	dermatite, prurito, rash, orticaria
	Raro	alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (NET)
	Non nota	lupus eritematoso sottocutaneo (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	frattura del polso, dell'anca o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	artralgia, mialgia
	Molto raro	debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Molto raro	nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata riportata contestualmente insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	raro	malessere, aumento della 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: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi, l'esperienza con un sovradosaggio intenzionale è molto limitata. I sintomi descritti in relazione a 280 mg sono stati disturbi gastrointestinali e debolezza. Dosi singole di 80 mg di

esomeprazolo non hanno comportato eventi. Non è noto alcun antidoto specifico. L'esomeprazolo si lega ampiamente alle proteine del plasma e pertanto non è facilmente dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e occorre utilizzare misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: medicinali per disturbi correlati all'acidità, inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02BC05

L'esomeprazolo è l'S-isomero di omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica attraverso uno specifico meccanismo d'azione mirato. Si tratta di un inibitore specifico della pompa acida nella cellula parietale. Sia l'R-isomero, sia l'S-isomero di omeprazolo presentano un'attività farmacodinamica simile.

Meccanismo d'azione

L'esomeprazolo è una base debole e si concentra e si converte nella forma attiva nell'ambiente altamente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H^+K^+ -ATPasi, la pompa acida, nonché la secrezione acida sia basale, sia stimolata.

Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione orale con esomeprazolo 20 mg e 40 mg, l'insorgenza dell'effetto subentra nell'arco di un'ora. Dopo la somministrazione ripetuta con 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno per cinque giorni, il picco medio di secrezione acida dopo stimolazione con pentagastrina risulta diminuito del 90% quando misurato 6-7 ore dopo la somministrazione al giorno cinque.

Dopo cinque giorni di somministrazione per via orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, viene mantenuto un pH intragastrico superiore a 4 per un tempo medio rispettivamente di 13 ore e di 17 ore nell'arco di 24 ore in pazienti sintomatici affetti da MRGE. La proporzione di pazienti che hanno mantenuto un pH intragastrico superiore a 4 rispettivamente per almeno 8, 12 e 16 ore sono stati del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg. Le proporzioni corrispondenti per esomeprazolo 40 mg sono state pari al 97%, 92% e 56%.

Utilizzando l'AUC come parametro surrogato per la concentrazione plasmatica, è stato dimostrato un rapporto tra inibizione della secrezione acida ed esposizione.

La guarigione dell'esofagite da reflusso con esomeprazolo 40 mg si verifica in circa il 78% dei pazienti dopo quattro settimane e nel 93% dopo otto settimane.

Il trattamento di una settimana con esomeprazolo 20 mg due volte al giorno e antibiotici appropriati consente un'eradicazione efficace dell'*H. pylori* nel 90% circa dei pazienti.

Dopo il trattamento di eradicazione per una settimana, non è necessaria alcuna monoterapia successiva con medicinali antisecretori per la guarigione efficace delle ulcere e la risoluzione dei sintomi in caso di ulcere duodenali non complicate.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, pazienti con emorragia da ulcera peptica confermata per via endoscopica classificata secondo Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati a ricevere esomeprazolo sotto forma di soluzione per infusione (n=375) o il placebo (n=389). Dopo l'emostasi endoscopica, i

pazienti hanno ricevuto 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa di 30 minuti, seguita da un'infusione continua di 8 mg all'ora, o il placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti hanno ricevuto in aperto 40 mg di esomeprazolo per 27 giorni per la soppressione acida. La comparsa di recidive emorragiche nell'arco di 3 giorni è stata del 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo a confronto con il 10,3% per il gruppo trattato con il placebo. 30 giorni dopo il trattamento, la comparsa di recidive emorragiche nel gruppo trattato con esomeprazolo a confronto con il trattato con il placebo è stata del 7,7 vs. 13,6%.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. L'aumentato livello di CgA può interferire con i test per i tumori neuroendocrini. In letteratura è riportato che il trattamento con un inibitore di pompa protonica deve essere interrotto almeno 5 giorni prima della misurazione di CgA. Se i livelli di CgA e gastrina non si normalizzano dopo 5 giorni, la misurazione deve essere ripetuta 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con esomeprazolo.

Negli adulti e nella popolazione pediatrica è stato osservato un numero aumentato di cellule ECL, potenzialmente correlato ai livelli sierici incrementati di gastrina, durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. Questi risultati non sono considerati essere di rilevanza clinica.

Durante il trattamento a lungo termine con medicinali antisecretori, è stata segnalata la comparsa di cisti ghiandolari gastriche con una frequenza alquanto aumentata. Queste alterazioni sono una conseguenza fisiologica della marcata inibizione della secrezione acida, sono benigne e sembrano reversibili.

La diminuzione dell'acidità gastrica con qualsiasi mezzo, compresi gli inibitori della pompa protonica, aumenta le conte gastriche dei batteri normalmente presenti nell'apparato gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali come *Salmonella* e *Campylobacter* e, nei pazienti ricoverati, potenzialmente anche *Clostridium difficile*.

Efficacia clinica

In due studi condotti con ranitidina come farmaco di confronto, esomeprazolo compresse ha mostrato un effetto migliore nella guarigione delle ulcere gastriche nei pazienti facenti uso di FANS, compresi FANS selettivi della COX-2.

In due studi con un placebo come farmaco di confronto, esomeprazolo compresse ha mostrato un effetto migliore nella prevenzione di ulcere gastriche e duodenali nei pazienti trattati con FANS (di età maggiore di 60 anni e/o con ulcera pregressa), compresi FANS selettivi della COX-2.

Popolazione pediatrica

In uno studio con pazienti pediatriche affetti da MRGE (da <1 a 17 anni di età) che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine con PPI, il 61% dei bambini ha sviluppato un minor grado di iperplasia delle cellule ECL senza significato clinico e senza sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esomeprazolo è acido-labile e si somministra per via orale sotto forma di granuli con rivestimento enterico. La conversione *in vivo* in R-isomero è trascurabile. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con livelli plasmatici di picco circa 1-2 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una dose singola di 40 mg e aumenta all'89% dopo la monosomministrazione giornaliera

ripetuta. Per 20 mg di esomeprazolo, i valori corrispondenti sono rispettivamente del 50% e del 68%.

L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo, sebbene questo non influisca significativamente sull'effetto di 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. L'esomeprazolo si lega alle proteine del plasma per il 97%.

Biotrasformazione

L'esomeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo di esomeprazolo dipende dal CYP2C19 polimorfico, responsabile della formazione degli idrossi- e desmetil-metaboliti di esomeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfone, il principale metabolita nel plasma.

Eliminazione

I parametri seguenti riflettono principalmente la farmacocinetica negli individui con un enzima CYP2C19 funzionale, cioè metabolizzatori estensivi.

La clearance plasmatica totale è di circa 17 L/h dopo una dose singola e di circa 9 L/h dopo la somministrazione ripetuta. L'emivita di eliminazione nel plasma è di circa 1,3 ore dopo la dose singola giornaliera ripetuta. L'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma tra le dosi senza alcuna tendenza all'accumulo durante la dose singola giornaliera.

I principali metaboliti di esomeprazolo non hanno alcun effetto sulla secrezione acida gastrica. Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo è escreto sotto forma di metaboliti nelle urine, mentre il resto nelle feci. Meno dell'1% del composto affine si ritrova nelle urine.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg due volte al giorno. L'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e induce un aumento dell'AUC più che proporzionale alla dose dopo la somministrazione ripetuta. Queste dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute a una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e alla clearance sistemica probabilmente causata da un'inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte di esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone.

Popolazioni speciali di pazienti

Metabolizzatori lenti

Circa il $2,9 \pm 1,5\%$ della popolazione non ha un enzima CYP2C19 funzionale e pertanto tali soggetti sono chiamati metabolizzatori lenti. In questi individui, il metabolismo di esomeprazolo è probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo dose singola giornaliera ripetuta di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo è risultata circa del 100% superiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori estensivi). Il picco medio di concentrazioni plasmatiche è aumentato circa del 60%. Questi risultati non hanno alcuna implicazione per la posologia di esomeprazolo.

Sesso

Dopo una dose singola di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo è circa del 30% superiore nelle donne rispetto agli uomini. Non si osserva alcuna differenza tra i sessi dopo dose singola giornaliera ripetuta. Questi risultati non hanno alcuna implicazione per la posologia di esomeprazolo.

Compromissione epatica

Il metabolismo di esomeprazolo nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata può essere compromesso. La velocità metabolica diminuisce nei pazienti affetti da grave disfunzione epatica con un conseguente raddoppiamento dell'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo di esomeprazolo. Pertanto, non superare una dose massima di 20 mg nei pazienti affetti da grave disfunzione. L'esomeprazolo o i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza ad accumularsi con dose singola giornaliera.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Poiché il rene è responsabile dell'escrezione dei metaboliti di esomeprazolo, ma non dell'eliminazione del composto originario, non si prevede alcuna alterazione del metabolita di esomeprazolo nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Adolescenti tra 12 e 18 anni di età

Dopo somministrazione a dosi ripetute di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, l'esposizione totale (AUC) e il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica (t_{max}) in soggetti di età compresa tra 12 e 18 anni, sono stati simili a quelli degli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti: studi di cancerogenicità nel ratto con la miscela racemica hanno dimostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una ipergastrinemia sostenuta e marcata, secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e si osservano dopo il trattamento a lungo termine nel ratto con inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresse da 20 mg e 40 mg

Nucleo delle compresse

Idrossipropilcellulosa (E463)

Crospovidone (Tipo A)

Rivestimento

Povidone K30

Macrogol-400
Macrogol-4000
Macrogol 6000
Ftalato di ipromellosa (HP-55S)
Ftalato di ipromellosa (HP-50)
Dietilftalato
Idrossipropilcellulosa (E463)
Cellulosa microcristallina (PH 101)
Cellulosa microcristallina (PH 112)
Crosprovidone (Tipo B)
Sodio stearil fumarato
Opadry marrone 03B86651
(HMPG 2910/Ipromellosa 6cP
Titanio diossido (E171),
Macrogol/PEG 400,
Ferro ossido rosso (E 172))
Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)
Talco (E553b)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare il blister nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

20 mg e 40 mg:

Confezione in OPA/Al/PE-desiccant-HDPE/Al blister contenenti: 14, 28, 56, 98 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Somministrazione mediante sonda gastrica

1. Mettere la compressa in una siringa adeguata; riempire la siringa con circa 25 ml d'acqua e circa 5 ml d'aria. Per alcune sonde, è necessaria una dispersione in 50 ml d'acqua per evitare che i granuli ostruiscano la sonda.
2. Agitare immediatamente la siringa per permettere lo scioglimento della compressa.
3. Tenere la siringa con la punta rivolta verso l'alto e verificare che quest'ultima non si sia ostruita.
4. Collegare la siringa alla sonda mantenendo la posizione di cui sopra.
5. Agitare la siringa e posizionarla con la punta rivolta verso il basso. Iniettare immediatamente nella sonda da 5 a 10 ml. Capovolgere la siringa dopo l'iniezione e agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta rivolta verso l'alto per evitare l'ostruzione della punta).
6. Girare la siringa con la punta rivolta verso il basso e iniettare immediatamente

nella sonda altri 5-10 ml. Ripetere questa procedura fino a svuotare la siringa.
7. Riempire la siringa con 25 ml d'acqua e 5 ml d'aria e ripetere il punto 5 se necessario per eliminare qualsiasi residuo rimasto nella siringa. Per alcune sonde sono necessari 50 ml d'acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

DOC Generici S.r.l
Via Turati 40
20121 Milano
Italia

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

ESOMEPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti - 14 compresse in blister
OPA/AL/PE/HDPE/AL - AIC 040837015
ESOMEPRAZOLO DOC 20 mg compresse gastroresistenti - 28 compresse in blister
OPA/AL/PE/HDPE/AL - AIC 040837027
ESOMEPRAZOLO DOC 40 mg compresse gastroresistenti - 14 compresse in blister
OPA/AL/PE/HDPE/AL - AIC 040837039
ESOMEPRAZOLO DOC 40 mg compresse gastroresistenti - 28 compresse in blister
OPA/AL/PE/HDPE/AL - AIC 040837041

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Agosto 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO