

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AXAGON 20 mg compresse gastroresistenti.

AXAGON 40 mg compresse gastroresistenti.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

1 compressa contiene: 20 mg o 40 mg di esomeprazolo (come magnesio triidrato).

Eccipienti: Axagon 20 mg: saccarosio 28 mg. Axagon 40 mg: saccarosio 30 mg.

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

Axagon compresse è indicato per:

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.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di liquidi.

Non masticare o frantumare le compresse.

Nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le compresse possono anche essere disperse in mezzo bicchiere di acqua non gasata. Non utilizzare altri liquidi in quanto si potrebbe dissolvere il rivestimento gastroresistente. Mescolare fino a disperdere la compressa e bere il liquido con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere riempiendolo a metà con acqua e berne il contenuto. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non possono deglutire, è possibile disperdere le compresse in acqua non gasata e somministrarle mediante un sondino gastrico. E' importante verificare attentamente l'appropriatezza della siringa e del sondino.

Per le istruzioni sulla preparazione e somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Adulti e 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.
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.

Adulti

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 Axagon 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 Axagon 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.

Bambini con meno di 12 anni di età

Axagon non deve essere impiegato nei bambini con meno di 12 anni di età, in quanto non sono

disponibili dati a riguardo.

Pazienti con funzionalità renale ridotta

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).

Pazienti con funzionalità epatica ridotta

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 Axagon (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non sono necessari adattamenti della dose.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità nota verso l'esomeprazolo, verso i sostituti benzimidazolici o verso qualunque altro componente della formulazione.

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'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 Axagon potrebbe alleviare i sintomi e ritardare una diagnosi.

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

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. Nei pazienti che seguono questo regime terapeutico devono essere tenute in considerazione le implicazioni dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo per le interazioni con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

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.

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.

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).

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.

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.

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.

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).

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 Axagon. 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.

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.

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 Axagon 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 della pompa protonica.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Influenza di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Prodotti 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 prodotti medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità

intra-gastrica, l'assorbimento di prodotti 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.

Sono state riportate 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%. Sono stati riportati

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). La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la co-somministrazione di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata a causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo.

Farmaci metabolizzati dal CYP2C19

Esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, 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 esomeprazolo viene prescritto al bisogno. La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg promuove una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19. 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. Omeprazolo (40 mg/die) aumenta la C_{max} e l' AUC_{τ} del voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

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.

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.

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 con l'associazione di cisapride ed esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

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

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.

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.

Meccanismo sconosciuto

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

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.

Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo

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. 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.

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.

4.6. Gravidanza e allattamento

Per Axagon i dati clinici sull'esposizione 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 embriofetale. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, il parto e lo sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco a donne in gravidanza deve avvenire con cautela.

Non è noto se l'esomeprazolo sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi nelle donne che allattano, pertanto Axagon non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Non è stato osservato nessun effetto.

4.8. Effetti indesiderati

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 nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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

Agenzia Italiana del Farmaco

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Raro: alopecia, fotosensibilità

Molto raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)

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

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

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: 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.

Sito e meccanismo di 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 sulla secrezione acida gastrica

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.

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

Effetti terapeutici sull'inibizione acida

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, classificata come Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati per essere trattati con esomeprazolo 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 esomeprazolo 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 esomeprazolo 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 esomeprazolo contro il 13,6% di pazienti nel gruppo trattato con placebo.

Altri effetti correlati all'inibizione acida

Durante il trattamento con prodotti 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 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.

In due studi con ranitidina, usata come principio attivo di confronto, Axagon 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, Axagon 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 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

Assorbimento e distribuzione

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%. 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.

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.

Metabolismo ed eliminazione

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.

I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui rapidi metabolizzatori forniti di un enzima CYP2C19 ben 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. 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. 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. Almeno l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene escreta come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine.

Popolazione di pazienti particolari

Approssimativamente il $2,9 \pm 1,5\%$ della popolazione, ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19 ed è denominata lenti metabolizzatori. 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 di esomeprazolo.

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

Pazienti con disfunzioni di organo

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.

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.

Pediatria:

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

Gli studi preclinici convenzionali di tossicità, genotossicità e tossicità della riproduzione con somministrazioni ripetute non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. 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,
iprolosa,
ipromellosa,
ferro ossido (compresse da 20 mg e 40 mg: rosso-bruno; compresse da 20 mg: giallo) (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),

Agenzia Italiana del Farmaco

triethyl citrate.

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.

AXAGON 20 mg confezioni in flacone da: 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (28x5) compresse.

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

AXAGON 40 mg confezioni in flacone da: 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (28x5) compresse.

AXAGON 40 mg confezioni in blister o wallet blister 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

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 posizionarla 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

Grünenthal Italia S.r.l.
via Vittor Pisani 16, 20124 Milano

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

Axagon 20 mg:

035035017 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 2 COMPRESSE IN FLACONE
035035029 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 5 COMPRESSE IN FLACONE
035035031 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 7 COMPRESSE IN FLACONE
035035043 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN FLACONE
035035056 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 15 COMPRESSE IN FLACONE
035035068 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE IN FLACONE
035035070 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 30 COMPRESSE IN FLACONE
035035082 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 56 COMPRESSE IN FLACONE
035035094 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 60 COMPRESSE IN FLACONE
035035106 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 100 COMPRESSE IN FLACONE
035035118 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 140 (28x5) COMPRESSE IN
FLACONE

035035120 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 3 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035132 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035144 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 7x1 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL
035035157 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
- in commercio
035035169 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035171 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 25x1 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL
035035183 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035195 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035207 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 50x1 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL
035035219 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035221 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035233 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035245 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035258 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 100x1 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL
035035260 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 140 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL

Axagon 40 mg:

035035423 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 2 COMPRESSE IN FLACONE
035035435 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 5 COMPRESSE IN FLACONE
035035447 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 7 COMPRESSE IN FLACONE
035035450 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN FLACONE
035035462 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 15 COMPRESSE IN FLACONE
035035474 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE IN FLACONE
035035486 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 30 COMPRESSE IN FLACONE

035035498 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 56 COMPRESSE IN FLACONE
035035500 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 60 COMPRESSE IN FLACONE
035035512 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 100 COMPRESSE IN FLACONE
035035524 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 140 (28x5) COMPRESSE IN
FLACONE

035035536 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 3 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035548 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 7 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035551 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 7x1 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL
035035563 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
– in commercio
035035575 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 15 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035587 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 25x1 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL
035035599 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035601 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 30 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035613 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 50x1 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL
035035625 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035637 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 60 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035649 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 90 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035652 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 98 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL
035035664 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 100x1 COMPRESSE IN BLISTER
AL/AL
035035676 - "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

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

AXAGON 10 mg granulato gastroresistente per sospensione orale, in bustina.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene: 10 mg di esomeprazolo (come magnesio triidrato).

Eccipienti: saccarosio 6,8 mg e glucosio 2,8 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granulato gastroresistente per sospensione orale, in bustina.

Granuli fini giallo pallido. Possono essere visibili granuli bruni.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Axagon sospensione orale è principalmente indicato per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) nei bambini da 1 a 11 anni di età.

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva dimostrata endoscopicamente
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

Axagon sospensione orale, può essere usato anche nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse gastroresistenti disperdibili di Axagon. Per le indicazioni nei pazienti dai 12 anni di età si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Axagon compresse gastroresistenti.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Popolazione pediatrica:

Bambini da 1 a 11 anni di età con peso corporeo ≥ 10 kg

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- *Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva dimostrata endoscopicamente.*

Peso ≥ 10 - < 20 kg: 10 mg una volta al giorno per 8 settimane.

Peso ≥ 20 kg: 10 mg o 20 mg una volta al giorno per 8 settimane.

- *Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)*

10 mg una volta al giorno fino ad 8 settimane.

Dosi superiori a 1 mg/kg/die non sono state studiate.

Bambini al di sotto di 1 anno di età

L'esperienza di trattamento con esomeprazolo nei bambini al di sotto di 1 anno di età è limitata e pertanto il trattamento non è raccomandato in questa fascia di età (vedere paragrafo 5.1).

Adulti ed adolescenti dai 12 anni di età

Per la posologia nei pazienti dai 12 anni di età si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Axagon compresse gastroresistenti.

Popolazioni speciali

Pazienti con funzione renale compromessa

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).

Pazienti con funzione epatica compromessa

Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto un adattamento della dose. Nei pazienti di età ≥ 12 anni con compromissione epatica grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg di Axagon. Nei bambini di 1-11 anni con compromissione epatica grave non deve essere superata la dose massima di 10 mg (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Per la dose da 10 mg, svuotare il contenuto di una bustina da 10 mg in un bicchiere contenente 15 ml di acqua.

Per la dose da 20 mg, svuotare il contenuto di due bustine da 10 mg in un bicchiere contenente 30 ml di acqua.

Non usare acqua gasata.

Mescolare il contenuto fino ad ottenere la dispersione del granulato e lasciare addensare per alcuni minuti. Mescolare di nuovo e bere il contenuto entro 30 minuti. I granuli non devono essere masticati o frantumati. Sciacquare il bicchiere con 15 ml di acqua per assumere tutti i granuli.

Per i pazienti con sondino nasogastrico o gastrico: vedere paragrafo 6.6 per la preparazione e le istruzioni per la somministrazione.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità nota verso l'esomeprazolo, verso i sostituti benzimidazolici o verso qualunque altro componente della formulazione.

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

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni d'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 Axagon potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Pazienti trattati per un lungo periodo (in particolare quelli sottoposti a trattamento per più di un anno) devono essere controllati regolarmente. Il trattamento a lungo termine è indicato negli adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età in poi, vedere paragrafo 4.1).

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. Il trattamento al bisogno non è stato studiato nei bambini e quindi non è indicato in questo gruppo di pazienti.

Nei pazienti che seguono questo regime terapeutico devono essere tenute in considerazione le implicazioni dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche dell'esomeprazolo per le interazioni con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

La specialità medicinale contiene saccarosio e glucosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralosio non devono assumere questo medicinale.

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

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.

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.

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.

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).

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 Axagon. 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.

Interferenza con gli esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per i tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Axagon 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 e altre forme di interazione

Influenza dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Prodotti 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 prodotti medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di prodotti 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.

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%. 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). La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la co-somministrazione di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata a causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo.

Farmaci 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. La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg promuove una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19. 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 della fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo. L'omeprazolo (40 mg/die) aumenta la C_{max} e l'AUC_t del voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

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 segnalati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Si raccomanda il monitoraggio del paziente all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

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.

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 della cisapride da sola non è ulteriormente allungato in seguito all'associazione di cisapride ed esomeprazolo.

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

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.

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.

Meccanismo sconosciuto

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

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.

Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo

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. Il trattamento a lungo termine è indicato negli adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età in poi, vedere paragrafo 4.1).

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.

4.6. Gravidanza e allattamento

Per Axagon i dati clinici sull'esposizione 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 embrionofetale. 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.

Non è noto se l'esomeprazolo sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi nelle donne che allattano, pertanto Axagon non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Non è stato osservato nessun effetto.

4.8. Effetti indesiderati

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 >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).

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)

Non nota: Lupus eritematoso 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

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

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: 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.

Sito e meccanismo di 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 sulla secrezione acida gastrica

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 pari al 76%, 54% e 24% per l'esomeprazolo da 20 mg, e pari al 97%, 92% e 56% per l'esomeprazolo da 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.

Effetti terapeutici sull'inibizione acida

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.

Altri effetti correlati all'inibizione acida

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 due 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.

Una diminuita acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo inclusi gli inibitori della pompa protonica, aumenta la conta batterica gastrica normalmente presente nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali da *Salmonella* e *Campylobacter* e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati.

Popolazione pediatrica

Bambini con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) da 1 a 11 anni di età

In uno studio multicentrico a gruppi paralleli, 109 pazienti con MRGE dimostrata endoscopicamente (da 1 a 11 anni di età) sono stati trattati con Axagon una volta al giorno per 8 settimane al fine di valutare la sicurezza e la tollerabilità. Il dosaggio per peso corporeo del paziente era il seguente: peso < 20 kg: 5 mg o 10 mg di esomeprazolo una volta al giorno; peso ≥ 20 kg: 10 mg o 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno. I pazienti sono stati caratterizzati endoscopicamente in base alla presenza o assenza di esofagite erosiva. 53 pazienti avevano al tempo basale esofagite erosiva. Dei 45 pazienti sottoposti a follow-up endoscopico, 42 (93,3%) avevano risolto (88,9%) o migliorato (4,4%) la loro esofagite erosiva dopo 8 settimane di trattamento.

Bambini con MRGE da 0 a 11 mesi di età

In uno studio controllato verso placebo (98 pazienti di età compresa tra 1 e 11 mesi) sono state valutate l'efficacia e la sicurezza dell'esomeprazolo in pazienti con segni e sintomi di MRGE. 1 mg/kg di esomeprazolo è stato somministrato una volta al giorno per due settimane (fase in aperto) e 80 pazienti sono stati inclusi per un periodo aggiuntivo di 4 settimane (fase in doppio cieco per la valutazione delle interruzioni del trattamento). Riguardo l'endpoint primario tempo di interruzione dovuto ad un peggioramento dei sintomi, non ci sono state differenze significative tra esomeprazolo e placebo.

In uno studio controllato verso placebo (52 pazienti di età inferiore ad 1 mese) sono state valutate l'efficacia e la sicurezza in pazienti con sintomi di MRGE. 0,5 mg/kg di esomeprazolo sono stati somministrati una volta al giorno per un minimo di 10 giorni. Non ci sono state differenze significative tra esomeprazolo e placebo nell'endpoint primario, variazione dal basale del numero di episodi sintomatici di MRGE.

I risultati degli studi pediatrici hanno mostrato inoltre che il trattamento con 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg di esomeprazolo in bambini di età inferiore ad 1 mese e di età tra 1 e 11 mesi, rispettivamente, ha ridotto la percentuale media di tempo con pH intra-esofageo < 4.

Il profilo di sicurezza è risultato essere simile 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

Assorbimento e distribuzione

L'esomeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato per via orale in forma di granuli gastroresistenti. *In vivo* la conversione a R-isomero è irrilevante. L'assorbimento dell'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 da 20 mg di esomeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%. Il volume apparente di distribuzione 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.

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.

Metabolismo ed eliminazione

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 di esomeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfonato che rappresenta il principale metabolita plasmatico.

I parametri sotto riportati riflettono principalmente la farmacocinetica 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. La farmacocinetica dell'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. 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.

Popolazione di pazienti particolari

Approssimativamente il $2,9 \pm 1,5\%$ della popolazione, denominata lenti metabolizzatori, ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19. 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 metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori rapidi). Il picco medio di concentrazione plasmatica era aumentato di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'esomeprazolo.

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

Dopo una singola somministrazione di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva di 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.

Il metabolismo dell'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 e i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno.

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.

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}) negli adolescenti di 12-18 anni sono risultati simili a quelli osservati negli adulti.

Bambini da 1 a 11 anni di età:

Dopo somministrazioni ripetute di 10 mg di esomeprazolo, l'esposizione totale (AUC) osservata all'interno dell'intervallo di età da 1 a 11 anni è risultata simile, e l'esposizione era simile a quella degli adolescenti e degli adulti trattati con la dose di 20 mg. Dopo somministrazioni ripetute di 20 mg

di esomeprazolo, l'esposizione totale (AUC) è risultata più elevata nei bambini da 6 a 11 anni rispetto a quella osservata negli adolescenti e negli adulti trattati con la medesima dose.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici convenzionali di tossicità, genotossicità e tossicità della riproduzione con somministrazioni ripetute non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. 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.

Rispetto a quanto osservato negli animali adulti, non sono stati osservati effetti tossici nuovi o inattesi nei ratti e nei cani giovani in seguito a somministrazione di esomeprazolo per 3 mesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Granuli di esomeprazolo:

Glicerolo monostearato 40-55

Idrossipropil cellulosa

Ipromellosa

Magnesio stearato

Acido metacrilico etile acrilato copolimero (1:1) dispersione al 30%

Polisorbato 80

Saccarosio sfere (saccarosio e amido di mais)

Talco

Trietil citrato

Granuli inerti:

Acido citrico anidro (per la regolazione del pH)

Crospovidone

Glucosio

Idrossipropil cellulosa

Ferro ossido giallo (E172)

Gomma Xantana

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

3 anni.

Il prodotto deve essere assunto entro 30 minuti dalla ricostituzione.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non ci sono istruzioni particolari per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione da 28 bustine.

Bustine (contenenti granuli) formate da 3 strati: polietilene tereftalato (PET), alluminio, polietilene a bassa densità (LDPE) che protegge i granuli dall'umidità.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Per i pazienti con sondino nasogastrico o gastrico

- 1) Per somministrare una dose di 10 mg, aggiungere il contenuto di una bustina da 10 mg a 15 ml di acqua.
- 2) Per somministrare una dose di 20 mg, aggiungere il contenuto di due bustine da 10 mg a 30 ml di acqua.
- 3) Mescolare.
- 4) Lasciare addensare per alcuni minuti.
- 5) Mescolare di nuovo.
- 6) Prelevare la sospensione con una siringa.
- 7) Iniettare attraverso il sondino, di diametro pari a 6 French o superiore, nello stomaco entro 30 minuti dalla ricostituzione.
- 8) Riempire di nuovo la siringa con 15 ml di acqua per la dose da 10 mg e con 30 ml di acqua per la dose da 20 mg.
- 9) Agitare ed iniettare il contenuto rimasto dal sondino nasogastrico o gastrico nello stomaco.

La sospensione non utilizzata deve essere scartata.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Grünenthal Italia S.r.l.
via Vittor Pisani 16, 20124 Milano

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

035035702 - "10 MG GRANULATO GASTRORESISTENTE PER SOSPENSIONE ORALE"
28 BUSTINE PET/AL/LDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 17 Aprile 2009
Data dell'ultimo rinnovo: marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO