

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nexium Control 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di esomeprazolo (come magnesio triidrato).

Eccipiente (i) con effetti noti

Ogni compressa gastroresistente contiene 28 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Compressa gastroresistente di 14 mm x 7 mm rosa chiaro, allungata, biconvessa, rivestita con film marcata con '20 mg' da un lato e 'A/EH' sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nexium Control è indicato negli adulti per il trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 20 mg di esomeprazolo (una compressa) al giorno.

Potrebbe essere necessario assumere le compresse per 2-3 giorni consecutivi per ottenere il miglioramento dei sintomi. La durata del trattamento è fino a 2 settimane. Una volta ottenuta la completa scomparsa dei sintomi, il trattamento deve essere interrotto.

Se non si ottiene la risoluzione dei sintomi entro 2 settimane di trattamento continuo, il paziente deve consultare un medico.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa. Data la limitata esperienza in pazienti con grave insufficienza renale, tali pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Tuttavia, i pazienti con compromissione epatica grave devono essere consigliati da un medico prima di assumere Nexium Control (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (≥65 anni)

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Nexium Control nella popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni per l'indicazione "trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido)".

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con mezzo bicchiere di acqua. Le compresse non devono essere masticate o frantumate.

In alternativa la compressa può essere dispersa in mezzo bicchiere di acqua non gassata. Non devono essere usati altri liquidi in quanto il rivestimento gastroresistente si potrebbe dissolvere. L'acqua deve essere mescolata fino a disperdere la compressa. Il liquido con i granuli deve essere bevuto immediatamente o entro 30 minuti. Il bicchiere deve essere sciacquato con mezzo bicchiere di acqua e l'acqua bevuta. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

I pazienti devono essere istruiti a consultare un medico se:

- Hanno una 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 esomeprazolo potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.
- Hanno avuto un'ulcera gastrica progressiva o interventi chirurgici gastrointestinali.
- Sono stati in trattamento sintomatico continuo della dispepsia o della pirosi per 4 o più settimane.
- Hanno ittero o malattia epatica grave.
- Hanno età superiore a 55 anni con sintomi nuovi o recentemente cambiati.

I pazienti con sintomi a lungo termine ricorrenti di dispepsia o pirosi, devono consultare il loro medico ad intervalli regolari. I pazienti di età superiore a 55 anni che assumono giornalmente trattamenti per la dispepsia e la pirosi senza prescrizione medica, devono informare il medico o il farmacista.

I pazienti non devono assumere Nexium Control come farmaco preventivo a lungo termine.

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica (IPP) può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come quelle da *Salmonella* e *Campylobacter*, e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti devono consultare il loro medico prima di assumere questo medicinale se devono essere sottoposti ad endoscopia o urea breath test.

Combinazione con altri medicinali

La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir con un inibitore di pompa protonica è ritenuta 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 20 mg di esomeprazolo non deve essere superata.

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

I pazienti non devono assumere in concomitanza un altro IPP o H₂ antagonista.

Interferenza con 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 Nexium Control 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.

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 Nexium Control. 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.

Saccarosio

Questo medicinale contiene sfere di zucchero (saccarosio). 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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Influenza di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Poiché esomeprazolo è un enantiomero dell'omeprazolo è consigliabile considerare le interazioni osservate con omeprazolo.

Inibitori della proteasi

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

Per atazanavir e nelfinavir, è stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici quando somministrati con 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 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 una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% dell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) 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 sono state ridotte del 75-92%. A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Sono stati segnalati aumentati livelli sierici (80-100%) di saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir) 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 effetti sull'esposizione di darunavir (in co-somministrazione con ritonavir) e amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir).

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

Metotressato

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

Tacrolimus

E' stato riportato un aumento dei livelli sierici di tacrolimus con la somministrazione concomitante di esomeprazolo e tacrolimus. Deve essere eseguito un monitoraggio rafforzato delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzione renale (clearance della creatinina), e la dose di tacrolimus aggiustata se necessario.

Medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri IPP può diminuire o aumentare l'assorbimento dei medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. L'assorbimento di medicinali assunti per via orale come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire durante il trattamento con esomeprazolo 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, si deve prestare cautela quando l'esomeprazolo è somministrato ad alte dosi a pazienti anziani. Il monitoraggio dell'effetto terapeutico di digossina deve quindi essere rinforzato.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima metabolizzante l'esomeprazolo. Quindi, quando l'esomeprazolo è associato ad altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19, come warfarin, fenitoina, citalopram, imipramina, clomipramina, diazepam, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali potrebbero essere aumentate e potrebbe essere necessaria una riduzione della dose. Nel caso del clopidogrel, un profarmaco trasformato nel suo metabolita attivo dal CYP2C19, la concentrazione plasmatica del metabolita attivo potrebbe essere ridotta.

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti in trattamento con warfarin in uno studio clinico ha evidenziato 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 è raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante il trattamento con warfarin o altri derivati cumarinici.

Clopidogrel

Risultati provenienti da studi in volontari sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg/dose di mantenimento giornaliera 75 mg) e esomeprazolo (40 mg per via orale al giorno) risultando in una diminuita esposizione al metabolita attivo di clopidogrel pari mediamente al 40%, e risultando in una diminuzione della inibizione massima dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) pari mediamente al 14%.

In uno studio in soggetti sani, è stata osservata una diminuzione di quasi il 40% dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel quando veniva somministrata una combinazione fissa di dose di esomeprazolo 20 mg + acido acetilsalicilico 81 mg e clopidogrel, rispetto a clopidogrel da solo. Tuttavia, in questi soggetti i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) risultavano uguali in entrambi i gruppi.

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

Fenitoina

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

Voriconazolo

Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato la C_{max} e l' AUC_{τ} del voriconazolo (un substrato del CYP2C19), rispettivamente del 15% e del 41 %.

Cilostazolo

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

Cisapride

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha portato a 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 prolungato quando cisapride è somministrata in combinazione con esomeprazolo.

Diazepam

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

Prodotti medicinali studiati con interazioni cliniche non rilevanti

Amoxicillina e chinidina

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

Naprossene o rofecoxib

Studi per la valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib non hanno evidenziato nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante negli studi a breve termine.

Influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo

Medicinali inibitori del CYP2C19 e/o del CYP3A4

L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante di esomeprazolo con un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg due volte al giorno (b.i.d.)), comporta un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e 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, un aggiustamento della dose deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e se è indicato un trattamento a lungo termine.

Medicinali che inducono CYP2C19 e/o CYP3A4

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una modesta quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1.000 esiti di gravidanza) indica assenza di malformazioni o tossicità feto/neonatale di esomeprazolo.

Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Nexium Control durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo/suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati/infanti. Esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Esomeprazolo altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse come capogiri e disturbi della vista non sono comuni (vedere paragrafo 4.8). In presenza di questi sintomi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mal di testa, dolori addominali, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici (e anche dall'uso dopo la commercializzazione). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per le diverse formulazioni, indicazioni di trattamento, gruppi di età e popolazione di pazienti. Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Le reazioni sono state classificate in accordo alla convenzione MedDRA sulla 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).

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			leucopenia, trombocitopenia	agranulocitosi, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		edema periferico	iponatriemia		ipomagnesiemia; grave ipomagnesiemia può correlarsi a ipocalcemia; ipomagnesiemia può anche portare a ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		insonnia	agitazione, confusione, depressione	aggressività, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiri, parestesia, sonnolenza	disturbi del gusto		
Patologie dell'occhio			offuscamento della vista		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigini			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)	secchezza della bocca	stomatite, candidosi gastrointestinale		colite microscopica

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie epatobiliari		innalzamento del valore degli enzimi epatici	epatiti con o senza ittero	insufficienza epatica, encefalopatia epatica nei pazienti con malattia epatica pre-esistente	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		dermatiti, prurito, eruzione cutanea, orticaria	alopecia, fotosensibilità	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)	lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			artralgia, mialgia	debolezza muscolare	
Patologie renali e urinarie				nefrite interstiziale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			malessere, aumentata sudorazione		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

C'è attualmente un'esperienza molto limitata sul sovradosaggio intenzionale. I sintomi descritti in relazione all'assunzione di 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. 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. Il trattamento deve essere sintomatico e generalmente devono essere utilizzate misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida, inibitori della pompa acida, codice ATC: A02B-C05.

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

Meccanismo d'azione

L'esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima $H^+K^+ - ATPasi$ – (pompa acida) e inibisce sia la secrezione acida basale che quella stimolata.

Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg l'inizio dell'effetto si manifesta entro un'ora. Dopo somministrazioni ripetute con 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno per cinque 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 cinque giorni di somministrazione orale con 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica. La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore era rispettivamente del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg. I valori corrispondenti per esomeprazolo 40 mg sono stati 97%, 92% e 56%.

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

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Un aumento del numero delle cellule ECL possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrina sierica, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo.

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

Efficacia clinica

È stato dimostrato che esomeprazolo 20 mg è efficace nel trattare la pirosi frequente in soggetti che ricevono una dose ogni 24 ore per 2 settimane. In due studi pivotal, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati 234 soggetti con storia recente di pirosi sono stati trattati con 20 mg di esomeprazolo per 4 settimane. I sintomi associati al reflusso acido (come pirosi e rigurgito acido)

erano valutati retrospettivamente nell'arco delle 24 ore. In entrambi gli studi esomeprazolo 20 mg è risultato significativamente migliore rispetto al placebo, per l'endpoint primario di completa risoluzione della pirosi, definito come assenza di episodi di pirosi nei 7 giorni precedenti la visita finale (33,9%-41,6% vs. placebo 11,9%-13,7%, ($p < 0,001$)). L'endpoint secondario riferito alla risoluzione completa della pirosi, definito come 7 giorni consecutivi senza pirosi sul diario del paziente, era statisticamente significativo sia alla settimana 1 (10,0%-15,2% vs placebo 0,9%-2,4%, $p = 0,014$, $p < 0,001$) sia alla settimana 2 (25,2%-35,7% vs placebo 3,4%-9,0%, $p < 0,001$).

Altri endpoint secondari hanno avvalorato l'endpoint primario, tra questi il sollievo dalla pirosi alle settimane 1 e 2, la percentuale di giorni senza pirosi nelle 24 ore alle settimane 1 e 2, la gravità media della pirosi alle settimane 1 e 2 e il tempo per ottenere la prima risoluzione della pirosi nell'arco delle 24 ore e durante la notte nonché una risoluzione duratura della pirosi, rispetto al placebo. Circa il 78% dei pazienti in terapia con esomeprazolo 20 mg ha riportato la risoluzione della pirosi entro la prima settimana di trattamento rispetto al 52-58% del placebo. Il tempo per ottenere la risoluzione duratura della pirosi, definita come i primi 7 giorni consecutivi senza pirosi registrati, era significativamente più breve nel gruppo con esomeprazolo 20 mg (39,7%-48,7% entro il giorno 14 vs placebo 11,0%-20,2%). Il tempo mediano alla prima risoluzione della pirosi notturna è stato di 1 giorno, statisticamente significativo rispetto al placebo in uno studio ($p = 0,048$) e vicino alla significatività nell'altro ($p = 0,069$). Circa l'80% delle notti era libero da pirosi in tutti i periodi di trattamento e il 90% delle notti era libero da pirosi nella settimana 2 di ciascuno studio clinico rispetto al 72,4-78,3% del gruppo placebo. Le valutazioni della risoluzione della pirosi da parte dei ricercatori erano coerenti con le valutazioni dei soggetti e mostravano differenze statisticamente significative tra esomeprazolo (34,7%-41,8%) e placebo (8,0%-11,4%). I ricercatori hanno riscontrato inoltre che l'esomeprazolo era significativamente più efficace del placebo nella risoluzione del rigurgito acido (58,5%-63,6% vs placebo 28,3%-37,4%) durante la valutazione eseguita alla settimana 2.

A seguito della Valutazione di Trattamento Complessiva (OTE) dei pazienti alla settimana 2 di terapia il 78,0-80,7% dei pazienti in terapia con esomeprazolo 20 mg ha riferito il miglioramento delle proprie condizioni rispetto al 72,4-78,3% del gruppo placebo. La maggior parte di questi ha considerato l'importanza di questo cambiamento da Importante a Estremamente Importante nello svolgimento delle proprie attività quotidiane (79 - 86% alla settimana 2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esomeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato oralmente come 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 dose di 40 mg e aumenta fino all'89% dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Per la dose di 20 mg di esomeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%. L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui con enzima CYP2C19 funzionante, metabolizzatori estensivi.

La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 l/h dopo una singola dose e a circa 9 l/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. L'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma tra le dosi senza tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno. I maggiori metaboliti dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida gastrica. 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 composto di origine si ritrova nelle urine.

Linearità/Non linearità

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

Popolazione di pazienti particolari

Metabolizzatori lenti

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

Sesso

Dopo una singola dose 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. Non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Pazienti anziani (≥65 anni)

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

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 dosi ripetute, genotossicità e 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 cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali effetti gastrici osservati nei ratti sono il risultato di un'elevata, pronunciata ipergastrinemia secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e sono state osservate nel ratto dopo trattamenti a lungo termine con gli inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicerolo monostearato 40-55

Idrossipropilcellulosa

Ipromellosa 2910 (6 mPa s)

Ferro ossido rosso-bruno (E 172)

Ferro ossido giallo (E 172)

Magnesio stearato

Acido metacrilico copolimerizzato etilacrilato (1:1) dispersione al 30%

Cellulosa microcristallina

Paraffina sintetica

Macrogol 6000

Polisorbato 80

Crospovidone (Tipo A)

Sodio stearyl fumarato

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)

Talco

Diossido di titanio (E 171)

Trietil citrato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio. Confezioni da 7 e 14 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Consumer Healthcare Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Regno Unito

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

EU/1/13/860/001
EU/1/13/860/002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 agosto 2013
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nexium Control 20 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 20 mg di esomeprazolo (come magnesio triidrato).

Eccipiente (i) con effetti noti:

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 11,5 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente. (Capsula gastroresistente)

Capsula di circa 11 x 5 mm con corpo trasparente e testa color ametista sulla quale è stampato "NEXIUM 20 MG" in bianco. La capsula ha una fascia centrale gialla e contiene granuli pellettati a rivestimento enterico gialli e viola.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Nexium Control è indicato negli adulti per il trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 20 mg di esomeprazolo (una capsula) al giorno.

Potrebbe essere necessario assumere le capsule per 2-3 giorni consecutivi per ottenere il miglioramento dei sintomi. La durata del trattamento è fino a 2 settimane. Una volta ottenuta la completa scomparsa dei sintomi, il trattamento deve essere interrotto.

Se non si ottiene la risoluzione dei sintomi entro 2 settimane di trattamento continuo, il paziente deve consultare un medico.

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione renale

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa. Data la limitata esperienza in pazienti con grave insufficienza renale, tali pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Tuttavia, i pazienti con compromissione epatica grave devono essere consigliati da un medico prima di assumere Nexium Control (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Nexium Control nella popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni per l'indicazione: "trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido)".

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere deglutite intere con mezzo bicchiere di acqua. Le capsule non devono essere masticate, frantumate o aperte.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Generali

I pazienti devono essere istruiti a consultare un medico se:

- Hanno una 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 esomeprazolo potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.
- Hanno avuto un'ulcera gastrica progressa o interventi chirurgici gastrointestinali.
- Sono stati in trattamento sintomatico continuo della dispepsia o della pirosi per 4 o più settimane.
- Hanno ittero o malattia epatica grave.
- Hanno età superiore a 55 anni con sintomi nuovi o recentemente cambiati.

I pazienti con sintomi a lungo termine ricorrenti di dispepsia o pirosi, devono consultare il loro medico ad intervalli regolari. I pazienti di età superiore a 55 anni che assumono giornalmente trattamenti per la dispepsia e la pirosi senza prescrizione medica, devono informare il medico o il farmacista.

I pazienti non devono assumere Nexium Control come farmaco preventivo a lungo termine.

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica (IPP) può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come quelle da *Salmonella* e *Campylobacter*, e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti devono consultare il loro medico prima di assumere questo medicinale se devono essere sottoposti ad endoscopia o urea breath test.

Combinazione con altri medicinali

La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir con un inibitore di pompa protonica è ritenuta 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 20 mg di esomeprazolo non deve essere superata.

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

I pazienti non devono assumere in concomitanza un altro IPP o H₂ antagonista.

Interferenza con 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 Nexium Control 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.

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 Nexium Control. 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.

Saccarosio

Questo medicinale contiene sfere di zucchero (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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Influenza di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Poiché esomeprazolo è un enantiomero dell'omeprazolo è consigliabile considerare le interazioni osservate con omeprazolo.

Inibitori della proteasi

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

Per atazanavir e nelfinavir, è stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici quando somministrati con 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 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 una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% dell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) 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 sono state ridotte del 75-92%. A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante di

esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Sono stati segnalati aumentati livelli sierici (80-100%) di saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir) 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 effetti sull'esposizione di darunavir (in co-somministrazione con ritonavir) e amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir).

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

Metotressato

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

Tacrolimus

E' stato riportato un aumento dei livelli sierici di tacrolimus con la somministrazione concomitante di esomeprazolo e tacrolimus. Deve essere eseguito un monitoraggio rafforzato delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzione renale (clearance della creatinina), e la dose di tacrolimus deve essere aggiustata se necessario.

Medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri IPP può diminuire o aumentare l'assorbimento dei medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. L'assorbimento di medicinali assunti per via orale come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire durante il trattamento con esomeprazolo 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, si deve prestare cautela quando l'esomeprazolo è somministrato ad alte dosi a pazienti anziani. Il monitoraggio dell'effetto terapeutico di digossina deve quindi essere rinforzato.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima metabolizzante l'esomeprazolo. Quindi, quando l'esomeprazolo è associato ad altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19, come warfarin, fenitoina, citalopram, imipramina, clomipramina, diazepam, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali potrebbero essere aumentate e potrebbe essere necessaria una riduzione della dose. Nel caso del clopidogrel, un profarmaco trasformato nel suo metabolita attivo dal CYP2C19, la concentrazione plasmatica del metabolita attivo potrebbe essere ridotta.

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti in trattamento con warfarin in uno studio clinico ha evidenziato 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 è raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante il trattamento con warfarin o altri derivati cumarinici.

Clopidogrel

Risultati provenienti da studi in volontari sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg/dose di mantenimento giornaliera

75 mg) e esomeprazolo (40 mg per via orale al giorno) che ha determinato una diminuita esposizione al metabolita attivo di clopidogrel pari mediamente al 40%, e una diminuzione della inibizione massima dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) pari mediamente al 14%.

In uno studio in soggetti sani, è stata osservata una diminuzione di quasi il 40% dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel quando veniva somministrata una combinazione di dose fissa di esomeprazolo 20 mg + acido acetilsalicilico 81 mg e clopidogrel, rispetto a clopidogrel da solo. Tuttavia, in questi soggetti i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) risultavano uguali in entrambi i gruppi.

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

Fenitoina

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

Voriconazolo

Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato la C_{max} e l' AUC_{τ} del voriconazolo (un substrato del CYP2C19), rispettivamente del 15% e del 41 %.

Cilostazolo

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

Cisapride

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha portato a 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 prolungato quando cisapride è somministrata in combinazione con esomeprazolo.

Diazepam

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

Prodotti medicinali studiati con interazioni cliniche non rilevanti

Amoxicillina e chinidina

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

Naprossene o rofecoxib

Studi per la valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib non hanno evidenziato nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante negli studi a breve termine.

Influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo

Medicinali inibitori del CYP2C19 e/o del CYP3A4

L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante di esomeprazolo con un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg due volte al giorno (b.i.d.)), comporta un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante

di esomeprazolo e 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'esomeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni. Tuttavia, un aggiustamento della dose deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e se è indicato un trattamento a lungo termine.

Medicinali che inducono CYP2C19 e/o CYP3A4

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una modesta quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1.000 esiti di gravidanza) indica assenza di malformazioni o tossicità feto/neonatale dell'esomeprazolo.

Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Nexium Control durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo/suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati/infanti. Esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

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

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

Esomeprazolo altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse come capogiri e disturbi della vista non sono comuni (vedere paragrafo 4.8). In presenza di questi sintomi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mal di testa, dolori addominali, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici (e anche dall'uso dopo la commercializzazione). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per le diverse formulazioni, indicazioni di trattamento, gruppi di età e popolazione di pazienti. Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose.

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Le reazioni sono state classificate in accordo alla convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune (>1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie del sistema emolinfopoietico			leucopenia, trombocitopenia	agranulocitosi, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			reazioni di ipersensibilità quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		edema periferico	iponatriemia		ipomagnesiemia; grave ipomagnesiemia può correlarsi a ipocalcemia; ipomagnesiemia può anche portare a ipokaliemia
Disturbi psichiatrici		insonnia	agitazione, confusione, depressione	aggressività, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso	cefalea	capogiri, parestesia, sonnolenza	disturbi del gusto		
Patologie dell'occhio			offuscamento della vista		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		vertigini			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)	secchezza della bocca	stomatite, candidosi gastrointestinale		colite microscopica

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
Patologie epatobiliari		innalzamento del valore degli enzimi epatici	epatiti con o senza ittero	insufficienza epatica, encefalopatia epatica nei pazienti con malattia epatica pre-esistente	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		dermatiti, prurito, eruzione cutanea, orticaria	alopecia, fotosensibilità	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)	lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo			artralgia, mialgia	debolezza muscolare	
Patologie renali e urinarie				nefrite interstiziale	
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			malessere, aumentata sudorazione		

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta **tramite il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi esiste un'esperienza molto limitata sul sovradosaggio intenzionale. I sintomi descritti in relazione all'assunzione di 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. 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. Il trattamento deve essere sintomatico e generalmente devono essere utilizzate misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida, inibitori della pompa acida, codice ATC: A02B-C05.

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg l'inizio dell'effetto si manifesta entro un'ora. Dopo somministrazioni ripetute con 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno per cinque 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 cinque giorni di somministrazione orale con 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica. La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore era rispettivamente del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg. I valori corrispondenti per esomeprazolo 40 mg sono stati 97%, 92% e 56%.

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

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 evidenze 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 gastrina sierica, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo.

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

Efficacia clinica

È stato dimostrato che esomeprazolo 20 mg è efficace nel trattare la pirosi frequente in soggetti che ricevono una dose ogni 24 ore per 2 settimane. In due studi pivotal, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati 234 soggetti con storia recente di pirosi sono stati trattati con 20 mg di esomeprazolo per 4 settimane. I sintomi associati al reflusso acido (come pirosi e rigurgito acido)

erano valutati retrospettivamente nell'arco delle 24 ore. In entrambi gli studi esomeprazolo 20 mg è risultato significativamente migliore rispetto al placebo, per l'endpoint primario di completa risoluzione della pirosi, definito come assenza di episodi di pirosi nei 7 giorni precedenti la visita finale (33,9%-41,6% vs. placebo 11,9%-13,7%, ($p < 0,001$)). L'endpoint secondario riferito alla risoluzione completa della pirosi, definito come 7 giorni consecutivi senza pirosi sul diario del paziente, era statisticamente significativo sia alla settimana 1 (10,0%-15,2% vs placebo 0,9%-2,4%, $p = 0,014$, $p < 0,001$) sia alla settimana 2 (25,2%-35,7% vs. placebo 3,4%-9,0%, $p < 0,001$).

Altri endpoint secondari hanno avvalorato l'endpoint primario, tra questi il sollievo dalla pirosi alle settimane 1 e 2, la percentuale di giorni senza pirosi nelle 24 ore alle settimane 1 e 2, la gravità media della pirosi alle settimane 1 e 2 e il tempo per ottenere la prima risoluzione della pirosi nell'arco delle 24 ore e durante la notte nonché una risoluzione duratura della pirosi, rispetto al placebo. Circa il 78% dei pazienti in terapia con esomeprazolo 20 mg ha riportato la risoluzione della pirosi entro la prima settimana di trattamento rispetto al 52-58% del placebo. Il tempo per ottenere la risoluzione duratura della pirosi, definita come i primi 7 giorni consecutivi senza pirosi registrati, era significativamente più breve nel gruppo con esomeprazolo 20 mg (39,7%-48,7% entro il giorno 14 vs placebo 11,0%-20,2%). Il tempo mediano alla prima risoluzione della pirosi notturna è stato di 1 giorno, statisticamente significativo rispetto al placebo in uno studio ($p = 0,048$) e vicino alla significatività nell'altro ($p = 0,069$). Circa l'80% delle notti era libero da pirosi in tutti i periodi di trattamento e il 90% delle notti era libero da pirosi nella settimana 2 di ciascuno studio clinico rispetto al 72,4-78,3% del gruppo placebo. Le valutazioni della risoluzione della pirosi da parte dei ricercatori erano coerenti con le valutazioni dei soggetti e mostravano differenze statisticamente significative tra esomeprazolo (34,7%-41,8%) e placebo (8,0%-11,4%). I ricercatori hanno riscontrato inoltre che l'esomeprazolo era significativamente più efficace del placebo nella risoluzione del rigurgito acido (58,5%-63,6% vs. placebo 28,3%-37,4%) durante la valutazione eseguita alla settimana 2.

A seguito della Valutazione di Trattamento Complessiva (OTE) dei pazienti alla settimana 2 di terapia il 78,0-80,7% dei pazienti in terapia con esomeprazolo 20 mg ha riferito il miglioramento delle proprie condizioni rispetto al 72,4-78,3% del gruppo placebo. La maggior parte di questi ha considerato l'importanza di questo cambiamento da Importante a Estremamente Importante nello svolgimento delle proprie attività quotidiane (79 - 86% alla settimana 2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esomeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato oralmente come 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 dose di 40 mg e aumenta fino all'89% dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Per la dose di 20 mg di esomeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%. L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui con enzima CYP2C19 funzionante, metabolizzatori estensivi.

La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 l/h dopo una singola dose e a circa 9 l/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. L'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma tra le dosi senza tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno. I maggiori metaboliti dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida gastrica. 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 composto di origine si ritrova nelle urine.

Linearità/Non linearità

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

Popolazione di pazienti particolari

Metabolizzatori lenti

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

Sesso

Dopo una singola dose 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. Non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Pazienti anziani (≥65 anni)

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

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 dosi ripetute, genotossicità e 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 cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali effetti gastrici osservati nei ratti sono il risultato di un'elevata, pronunciata ipergastrinemia secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e sono state osservate nel ratto dopo trattamenti a lungo termine con gli inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule

Glicerolo monostearato 40-55

Idrossipropilcellulosa

Ipromellosa 2910 (6 mPa s)

Magnesio stearato

Acido metacrilico - copolimerizzato etilacrilato (1:1) dispersione al 30%

Polisorbato 80

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)

Talco

Trietil citrato

Carminio (E120)

Carminio d'indaco (E132)

Diossido di titanio (E 171)

Ferro ossido giallo (E172)

Involucro della capsula

Gelatina

Carminio d'indaco (E132)

Eritrosina (E127)

Rosso allura AC (E129)

Inchiostro di stampa

Povidone K-17

Glicole propilenico

Gommalacca

Idrossido di sodio

Diossido di titanio (E171)

Fascia

Gelatina

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

30 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.
Conservare nel confezionamento originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità (HDPE) con una chiusura con sigillatura a induzione e chiusura a prova di bambino contenente 14 capsule gastroresistenti. Il flacone contiene inoltre un contenitore sigillato con essiccante al gel di silice.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Consumer Healthcare Ltd
Ramsgate Road
Sandwich
Kent
CT13 9NJ
Regno Unito

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

EU/1/13/860/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 agosto 2013
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Pfizer Consumer Manufacturing Italy S.r.l.
Via Nettunense, 90
04011 Aprilia (LT)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale non soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione dei rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).