

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Germed 20 mg compresse gastroresistenti

Esomeprazolo Germed 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Esomeprazolo Germed 20 mg compresse gastroresistenti

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

Eccipienti: 14,6 mg di saccarosio e 30,3 mg di lattosio per compressa

Esomeprazolo Germed 40 mg compresse gastroresistenti

Ogni compressa contiene 40 mg di esomeprazolo (come esomeprazolo magnesio).

Eccipienti: 29,3 mg di saccarosio e 60,6 mg di lattosio per compressa

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti

Esomeprazolo Germed 20 mg compresse gastroresistenti

Compresa rivestita con film di color rosso mattone, di forma rotonda, biconvessa, con impresso "20" da un lato e liscia sull'altro lato.

Esomeprazolo Germed 40 mg compresse gastroresistenti

Compresa rivestita con film di color rosso mattone, di forma rotonda, con bordi smussati, biconvessa, con impresso "40" da un lato e liscia sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Germed compresse gastroresistenti sono indicate per:

Adulti

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- gestione a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti con esofagite in remissione
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

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

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

Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS

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

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

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison

Adolescenti di età uguale e superiore ai 12 anni

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- gestione a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti con esofagite in remissione
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

In associazione ad antibatterici in trattamento di ulcera duodenale causata da Helicobacter pylori

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti e adolescenti di età uguale e superiore ai 12 anni

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
40 mg una volta al giorno per 4 settimane
In caso di pazienti con esofagite non cicatrizzata o di persistenza dei sintomi si raccomanda di prolungare il trattamento per altre 4 settimane.
- Gestione a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti con esofagite in remissione
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 Esomeprazolo Germed con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, tutti 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. La durata del trattamento è di 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 endovenosa del risanguinamento delle ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison.

Il dosaggio iniziale raccomandato è di 40 mg di Esomeprazolo Germed 2 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.

Adolescenti di età uguale e superiore ai 12 anni

Trattamento dell'ulcera duodenale causata da H. pylori

Nella scelta della terapia di associazione appropriata devono essere prese in considerazione le linee guida locali, regionali e nazionali ufficiali riguardanti la resistenza batterica, la durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni) e l'uso appropriato degli antibiotici. Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di uno specialista.

La posologia raccomandata è la seguente:

Peso	Posologia
30–40 kg	Associazione con due antibiotici: Esomeprazolo Germed 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg peso corporeo, si somministrano tutti due volte al giorno per una settimana
>40 kg	Associazione con due antibiotici: Esomeprazolo Germed 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg, si somministrano tutti due volte al giorno per una settimana.

Bambini di età inferiore ai 12 anni.

Esomeprazolo Germed non deve essere impiegato nei bambini con meno di 12 anni di età in quanto non sono disponibili dati al riguardo.

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

Compromissione della funzionalità epatica

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

Anziani.

Negli anziani non è necessario modificare il dosaggio.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido. 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 dalla preparazione. 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. È importante verificare attentamente l'appropriatezza della siringa e del sondino. Le istruzioni per la preparazione e somministrazione sono riportate nel paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai sostituti benzimidazolinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Esomeprazolo non deve essere somministrato in concomitanza a nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di alcuni sintomi d'allarme (es. 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 deve essere esclusa in quanto il trattamento con Esomeprazolo Germed può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Pazienti trattati a lungo termine (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, per le interazioni con altri farmaci, le implicazioni dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche dell'esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti in 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 e lattosio. Pazienti con rare patologie ereditarie quali intolleranza al fruttosio e/o galattosio, deficit di Lapp lattasi, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza della sucrasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Il trattamento con inibitori della pompa protonica può portare a un rischio di infezioni gastrointestinali lievemente aumentato, come le infezioni 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.

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 omeprazolo (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.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

Influenza di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Prodotti medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La ridotta acidità intragastrica correlata al trattamento con esomeprazolo può aumentare o diminuire l'assorbimento di alcuni farmaci se il loro meccanismo di assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. Come osservato per altri inibitori della secrezione acida o antiacidi, l'assorbimento di ketoconazolo e itraconazolo può diminuire durante il trattamento con esomeprazolo.

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 riportata 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 (20mg/die) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir in confronto con l'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.

Principi attivi 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 può rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Ciò va tenuto in particolare considerazione quando l'esomeprazolo viene prescritto al bisogno. Il trattamento concomitante di esomeprazolo 30 mg promuove una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19. Il trattamento 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, nella fase post-marketing, 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.

Nei volontari sani, il trattamento concomitante di esomeprazolo 40 mg promuove un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva di 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 non si è ulteriormente allungato con l'associazione di cisapride ed esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

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.

In uno studio clinico con disegno crossover, è stato somministrato clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die) da solo e con omeprazolo (80 mg somministrati contemporaneamente a clopidogrel) per 5 giorni. L'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel è diminuita del 46% (giorno 1) e 42% (giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo sono stati somministrati insieme. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IAP) con 5 μ M di ADP è diminuita del 47% (24 ore) e 30% (giorno 5) quando clopidogrel e

omeprazolo sono stati somministrati insieme. In un altro studio è stato evidenziato che la somministrazione di clopidogrel e omeprazolo a distanza di 12 ore non ha impedito la loro interazione che è probabilmente dovuta all'effetto inibitore di omeprazolo sul CYP2C19. Dati inconsistenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati sia in studi clinici sia osservazionali.

Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica di 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_t 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 funzionalità epatica gravemente alterata e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per Esomeprazolo Germed 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. Negli studi condotti negli animali non sono stati osservati 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.

Allattamento

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

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

Nessun effetto è stato osservato.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Non sono state osservate reazioni avverse dose-correlate.

Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza

Molto comuni ($\geq 1/10$)

Comuni $>1/100$, $<1/10$

Non comuni $>1/1000$, $<1/100$

Rare $>1/10000$, $<1/1000$

Molto rare $< 1/10000$).

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rare: leucopenia, trombocitopenia

Molto rare: agranulocitosi, pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Rare: reazioni di ipersensibilità quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: edema periferico

Rare: iponatriemia
Molto rare: ipomagnesemia

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia
Rare: agitazione, confusione, depressione
Molto rare: aggressività, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea
Non comuni: capogiri, parestesie, sonnolenza
Rare: disturbi del gusto

Patologie dell'occhio

Rare: offuscamento della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: vertigini

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rare: broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Comuni: dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito
Non comuni: secchezza bocca delle fauci
Rare: stomatite, candidosi gastrointestinale

Patologie epatobiliari Non comuni: innalzamento dei valori degli enzimi epatici

Rare: epatiti con o senza ittero
Molto rare: insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica preesistente

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: dermatiti, prurito, eruzione cutanea, orticaria
Rare: alopecia, fotosensibilizzazione
Molto rare: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)

Patologie dell'apparato muscolo-scheletrico, del tessuto connettivo e osseo

Rare: artralgia, mialgia
Molto rare: debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie

Molto rare: nefrite interstiziale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto rare: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rare: malessere, aumentata sudorazione

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio deliberato è 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 generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02B C05.

L'esomeprazolo è l'S-isomero 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 di 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 per l'esomeprazolo da 20 mg pari a 76%, 54% e 24% e per l'esomeprazolo da 40 mg pari a 97%, 92% e 56%.

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.

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 randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti con emorragia da ulcera peptica confermata endoscopicamente di grado Ia, Ib, IIa e IIb secondo classificazione Forrest (9%, 43%, 38% e 10% rispettivamente) sono stati randomizzati a ricevere esomeprazolo soluzione per infusione (n = 375) o placebo (n = 389). Dopo emostasi endoscopica, i pazienti hanno ricevuto 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa in 30 minuti, seguita da infusione continua di 8 mg per ora o placebo per 72 ore. Dopo l'iniziale periodo di 72 ore, tutti i pazienti hanno ricevuto in aperto 40 mg di esomeprazolo per via orale per 27 giorni per la soppressione dell'acidità gastrica. Il verificarsi di una nuova emorragia entro 3 giorni è stato del 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al 10,3% del gruppo placebo. 30 giorni dopo il trattamento, la comparsa di nuova emorragia nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al gruppo trattato con placebo è stata 7,7% vs 13,6%.

Altri effetti correlati all'inibizione acida

Durante il trattamento con medicinali antisecretori è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di gastrina in risposta alla diminuita secrezione acida.

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

Durante il trattamento a lungo termine con medicinali antisecretori, è stata osservata comparsa di cisti ghiandolari gastriche con una frequenza moderatamente aumentata. Tali alterazioni rappresentano la fisiologica conseguenza della pronunciata inibizione della secrezione acida, sono di natura benigna e appaiono reversibili.

La diminuzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi fattore – inclusi gli inibitori della pompa protonica – aumenta la conta dei batteri gastrici normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare a un rischio di infezioni gastrointestinali lievemente aumentato, come le infezioni da *Salmonella* e *Campylobacter*.

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

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 al 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 assoluta 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 sulfone 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 di concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose dipendente e porta ad un aumento dell'AUC più che proporzionale alla dose dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute alla

diminuzione del metabolismo da primo passaggio e della clearance sistemica ed è probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata da esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfone. 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 gastrica. 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.

Popolazioni speciali di pazienti

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 di 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 dose 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.

Compromissione della funzionalità d'organo

Il metabolismo dell'esomeprazolo nei pazienti con disfunzioni epatiche da lievi a moderate può essere compromesso. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche in cui è stato osservato un raddoppio dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo di esomeprazolo. Quindi nei pazienti con disfunzione grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo o i suoi principali metaboliti non hanno 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.

Pazienti pediatrici

Adolescenti dai 12 ai 18 anni di età:

Dopo somministrazione a dosi 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 per entrambe le dosi di esomeprazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici provvisori non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta, genotossicità e tossicità della riproduzione. Gli studi di cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali effetti gastrici nei ratti sono il risultato di un'elevata e pronunciata ipergastrinemia secondaria alla produzione ridotta di acido gastrico e sono stati osservati nel ratto dopo trattamenti protratti nel tempo con gli inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sfere di zucchero rivestite:

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)
Etilcellulosa
Magnesio stearato

Rivestimento farmaco:

Povidone K 90
Magnesio ossido, leggero (E 530)

Rivestimento protettivo:

Povidone
Magnesio ossido, leggero (E 530)
Magnesio stearato

Rivestimento enterico:

Acido metacrilico - etilacrilato copolimero (1:1) dispersione 30 per cento (contiene sodio laurilsolfato e polisorbato 80)
Dietilftalato
Talco (E 553b)

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina silicificata (cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra)
Starlac (lattosio monoidrato e amido di mais)
Copovidone K 28
Macrogol 8000
Cros повідone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa (E 464)
Macrogol 8000
Talco (E 553b)
Titanio diossido (E 171)
Silice colloidale anidra
Ferro ossido rosso (E172)

Inchiostro di stampa:

Inchiostro nero Opacode S-1-17823 (contiene glicole propilenico, ferro ossido nero (E172), gomma lacca)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo la prima apertura del flacone: 100 giorni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce e dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister (alluminio / alluminio) o contenitori in HDPE (contenitore in HDPE con collo e chiusura in PP con blocco di sigillo a induzione e una bustina di gel di silice come essiccante in.

Confezioni:

14, 28, 56 compresse gastroresistenti

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione attraverso sondino gastrico

1. Mettere le compresse in un'appropriata siringa e riempirla 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 sopra descritta.
5. Agitare la siringa e, tenendo 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

Germel Pharma S.p.a.

Via Cesare Cantù, 11

20092 Cinisello Balsamo, Milano

Italia

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

040002014/M - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040002026/M - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040002038/M - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040002040/M - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

040002053/M - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

040002065/M - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 56 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

040002077/M - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040002089/M - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040002091/M - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 56 COMPRESSE IN BLISTER AL/AL

040002103/M - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

040002115/M - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 28 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

040002127/M - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 56 COMPRESSE IN CONTENITORE HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

01/03/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

03/2012