

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESODOR 20 mg compresse gastroresistenti
ESODOR 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Una compressa gastroresistente contiene 20 mg di esomeprazolo (equivalente a 21,75 mg di esomeprazolo magnesio diidrato).

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene non più di 5,65 mg di saccarosio.

Una compressa gastroresistente contiene 40 mg di esomeprazolo (equivalente a 43,5 mg di esomeprazolo magnesio diidrato).

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene non più di 11,3 mg di saccarosio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

20 mg: compressa rosa chiaro, di forma ellittica, biconvessa, rivestita con film, 6,55 x 13,6 mm.

40 mg: compressa rosa, di forma ellittica, biconvessa, rivestita con film, 8,2 x 17 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ESODOR 20 mg compresse:

Adulti

ESODOR 20 mg compresse sono indicate per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

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

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

- la guarigione di ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori*
- la prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

Pazienti che richiedono terapia continuativa a base di FANS

Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia a base di FANS.

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

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison

Adolescenti al di sopra dei 12 anni di età

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

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

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

ESODOR 40 mg compresse

ESODOR 40 mg compresse sono indicate per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

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

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison

4.2 Posologia e modo di somministrazione

ESODOR 20 mg compresse:

Modo di somministrazione

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

Per i pazienti che hanno difficoltà di ingestione, le compresse possono essere disperse in mezzo bicchiere d'acqua non gassata. Non deve essere utilizzato nessun altro liquido in quanto il rivestimento enterico può dissolversi. Mescolare fino a che la compressa non si è disintegrata e bere l'acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere riempiendolo a metà d'acqua e bere. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire, le compresse possono essere disperse in acqua non gassata e somministrate tramite sonda gastrica. È importante scegliere una siringa idonea e controllare attentamente la sonda. Per le istruzioni relative alla preparazione e alla somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Posologia

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
40 mg di esomeprazolo una volta al giorno per 4 settimane.
Si raccomandano ulteriori 4 settimane di trattamento per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
20 mg di esomeprazolo una volta al giorno.
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)
20 mg di esomeprazolo una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se dopo 4 settimane non è stato ottenuto il controllo dei sintomi, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori esami. Una

volta che i sintomi si sono risolti, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto con 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno. Negli adulti può essere usato un regime “al bisogno” prendendo 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno, quando necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, il successivo controllo dei sintomi con un regime al bisogno non è raccomandato.

Adulti

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

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

Pazienti che richiedono terapia continuativa a base di FANS

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

Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a terapia con FANS in pazienti a rischio: 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno.

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison

La dose iniziale raccomandata è 40 mg di esomeprazolo due volte al giorno. La dose deve poi essere aggiustata individualmente e il trattamento deve essere continuato per tutto il tempo clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllata con dosi tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. Con dosi al di sopra di 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

Adolescenti al di sopra dei 12 anni di età

Trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori*

Al momento di selezionare la terapia di associazione idonea, tenere presenti le linee guida nazionali, regionali o locali in merito a resistenza batterica, durata del trattamento (normalmente 7 giorni, ma a volte fino a 14 giorni), e utilizzo appropriato degli agenti antibatterici. Il trattamento deve essere supervisionato da uno specialista.

La posologia raccomandata è la seguente:

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

Popolazione pediatrica

ESODOR non deve essere utilizzato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età. Possono essere disponibili forme farmaceutiche di esomeprazolo più appropriate.

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non è richiesto un aggiustamento della dose. In ragione dell'esperienza limitata nei pazienti con insufficienza renale grave, questi pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario un aggiustamento della dose. Per i pazienti con compromissione epatica grave, non si deve superare la dose massima di 20 mg di esomeprazolo (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

ESODOR 40 mg compresse:

Modo di somministrazione

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

Per i pazienti che hanno difficoltà di ingestione, le compresse possono essere disperse in mezzo bicchiere d'acqua non gassata. Non deve essere utilizzato nessun altro liquido in quanto il rivestimento enterico può dissolversi. Mescolare fino a che la compressa non si è disintegrata e bere l'acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere riempiendolo a metà d'acqua e bere. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti non in grado di deglutire, le compresse possono essere disperse in acqua non gassata e somministrate tramite sonda gastrica. È importante scegliere una siringa idonea e controllare attentamente la sonda. Per le istruzioni relative alla preparazione e alla somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Posologia

Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

40 mg di esomeprazolo una volta al giorno per 4 settimane.

Si raccomandano ulteriori 4 settimane di trattamento per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.

Adulti

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

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

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison

La dose iniziale raccomandata è 40 mg di esomeprazolo due volte al giorno. La dose deve poi essere aggiustata individualmente e il trattamento deve essere continuato per tutto il tempo clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllata con dosi tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. Con dosi al di sopra di 80 mg, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non è richiesto un aggiustamento della dose. In ragione dell'esperienza limitata nei pazienti con insufficienza renale grave, questi pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario un aggiustamento della dose. Per i pazienti con compromissione epatica grave, non si deve superare la dose massima di 20 mg di esomeprazolo (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

ESODOR non deve essere utilizzato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età in quanto non sono disponibili dati a riguardo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'esomeprazolo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Esomeprazolo non deve essere usato in concomitanza con nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

In presenza di qualsiasi sintomo d'allarme (ad es. significativa perdita di peso involontaria, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è presente ulcera gastrica, deve essere esclusa la malignità, in quanto il trattamento con esomeprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

I pazienti in trattamento a lungo termine (in particolare quelli trattati per più di un anno) devono essere tenuti sotto regolare monitoraggio.

I pazienti in trattamento al bisogno devono essere istruiti a contattare il proprio medico se i sintomi cambiano di tipologia. Quando si prescrive l'esomeprazolo per una terapia al bisogno, si devono tenere in considerazione le implicazioni per le interazioni con altri medicinali, dovute a concentrazioni plasmatiche fluttuanti dell'esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5).

Quando si prescrive l'esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* occorre tenere conto di possibili interazioni dei principi attivi per tutti i componenti della triplice terapia. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e pertanto è necessario valutare le controindicazioni e le interazioni della claritromicina quando si usa la triplice terapia in pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali metabolizzati tramite il CYP3A4 quali la cisapride.

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può portare a un lieve aumento delle infezioni gastrointestinali quali *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

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

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

Esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Al momento di iniziare o terminare il trattamento con esomeprazolo, occorre considerare la possibilità di interazioni con medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel e esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di detta interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato.

L'ipomagnesiemia grave è stata riportata nei pazienti trattati con gli inibitori della pompa protonica (IPP), come esomeprazolo, per almeno 3 mesi, e nella maggior parte dei casi dopo 1 anno di terapia.

Manifestazioni gravi di ipomagnesemia, quali affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare possono insorgere insidiosamente ed essere sottovalutati. Nella maggior parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesemia migliora dopo la sostituzione con magnesio e la sospensione della somministrazione degli inibitori della pompa protonica.

Per i pazienti che si prevede dovranno assumere per lungo periodo o che assumono gli inibitori della pompa protonica (IPP) con digossina o farmaci che possono causare ipomagnesemia (ad esempio, diuretici), gli operatori sanitari devono prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di magnesemia prima di iniziare il trattamento con gli inibitori della pompa protonica e periodicamente durante il trattamento.

Gli inibitori della pompa protonica, soprattutto se usati a dosi elevate o per periodi prolungati (>1 anno), possono aumentare in misura modesta il rischio di frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, principalmente negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio noti. Gli studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura del 10-40%. Parte di tale aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono essere sottoposti a cure conformi alle attuali linee guida cliniche e assumere vitamina D e calcio in dosi adeguate.

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 [denominazione del medicinale] 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 Esodor. 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.

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri IPP può ridurre o aumentare l'assorbimento di medicinali con assorbimento dipendente dal pH gastrico. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di medicinali come ketoconazolo, itraconazolo e erlotinib può diminuire mentre l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg/die) e digossina in soggetti sani aumenta la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due su dieci soggetti). Raramente è stata segnalata la tossicità della digossina. Tuttavia, si raccomanda cautela in caso di somministrazione di dosi elevate di esomeprazolo nei pazienti anziani. Si raccomanda inoltre di attenersi ad uno stretto monitoraggio

terapeutico della digossina.

È stato segnalato che l'omeprazolo interagisce con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica e i meccanismi dietro queste interazioni riferite non sono sempre noti. L'aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono tramite inibizione del CYP2C19. Per atazanavir e nelfinavir, sono stati riferiti livelli sierici ridotti quando somministrati con omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani ha dato luogo a una sostanziale riduzione dell'esposizione all'atazanavir (riduzione di circa il 75% di AUC, C_{max} e C_{min}). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione all'atazanavir. La somministrazione concomitante di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha dato luogo a una riduzione di circa il 30% dell'esposizione all'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 somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha ridotto AUC, C_{max} e C_{min} medi del nelfinavir del 36-39% e AUC, C_{max} e C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 erano ridotti del 75-92%. Per il saquinavir (in concomitanza con il ritonavir), sono stati riferiti aumenti dei livelli sierici (80-100%) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg una volta al giorno). Il trattamento con omeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione al darunavir (in concomitanza con ritonavir) e all'amprenavir (in concomitanza con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione all'amprenavir (con o senza ritonavir in concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione al lopinavir (in concomitanza con ritonavir). A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili dell'omeprazolo e dell'esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata.

Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima metabolizzante dell'esomeprazolo. Pertanto, quando l'esomeprazolo viene associato a farmaci metabolizzati dal CYP2C19, quali diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci possono aumentare e può essere necessaria una riduzione della dose. Questo deve essere tenuto in considerazione, in particolare quando si prescrive esomeprazolo per la terapia al bisogno. La somministrazione concomitante di 30 mg di esomeprazolo ha causato una riduzione del 45% della clearance del diazepam substrato del CYP2C19. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha causato un aumento del 13% dei valori plasmatici di valle della fenitoina in pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando viene introdotto o sospeso il trattamento con esomeprazolo. L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato C_{max} e AUC_{τ} del voriconazolo (un substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo in pazienti trattati con warfarin in studi clinici ha mostrato che i tempi di coagulazione rientravano nell'intervallo accettato. Tuttavia, nella fase post-marketing, durante il trattamento concomitante sono stati riferiti alcuni casi isolati di un aumento clinicamente rilevante dell'INR. Si raccomanda il monitoraggio quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con esomeprazolo durante il trattamento con warfarin o con altri derivati cumarinici.

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

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha dato luogo a un aumento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) e un prolungamento

del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) ma nessun aumento significativo dei livelli plasmatici massimi di cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo la somministrazione di cisapride in monoterapia non è stato ulteriormente prolungato quando la cisapride è stata somministrata in associazione con esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

L'esomeprazolo non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

Gli studi di valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o rofecoxib non hanno identificato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante durante gli studi a breve termine.

I risultati di studi in soggetti sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica(PK)/farmacodinamica(PD) tra clopidogrel (dose di carico di 300 mg/dose di mantenimento di 75 mg/die) e esomeprazolo (40 mg per os al giorno) che hanno dato luogo ad una ridotta esposizione al metabolita attivo di clopidogrel in media del 40% e ad una ridotta inibizione massima dell'aggregazione piastrinica (ADP-indotta) in media del 14%.

In uno studio in soggetti sani, quando clopidogrel è stato somministrato insieme ad un'associazione a dosi fisse di esomeprazolo 20 mg + acido acetilsalicilico 81 mg, c'è stata esposizione ridotta di almeno il 40% del metabolita attivo di clopidogrel rispetto al clopidogrel in monoterapia. Tuttavia i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP-indotta) in questi soggetti è stata la stessa per i gruppi trattati con clopidogrel e clopidogrel + l'associazione (esomeprazolo + acido acetilsalicilico).

Dati inconsistenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione PK/PD in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati sia in studi osservazionali e clinici. Come misura precauzionale, l'uso concomitante di clopidogrel deve essere scoraggiato.

Meccanismo non noto

È stato segnalato che la somministrazione concomitante di esomeprazolo aumenta i livelli sierici di tacrolimus.

È stato segnalato che i livelli di metotrexato, quando somministrato insieme agli inibitori della pompa protonica, sono aumentati in alcuni pazienti. In caso di somministrazione di metotrexato a dosi elevate può essere necessario prendere in considerazione una temporanea sospensione di esomeprazolo.

Effetti di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica di esomeprazolo

L'esomeprazolo viene metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, la claritromicina (500 mg due volte al giorno) ha dato luogo a un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore combinato di CYP2C19 e CYP3A4 può dar luogo a un'esposizione all'esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4 ha aumentato l'AUC_t dell'omeprazolo del 280%. In nessuna di queste situazioni è regolarmente richiesto un aggiustamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica grave e qualora sia indicato il trattamento a lungo termine.

I medicinali notoriamente in grado di indurre CYP2C19 o CYP3A4 o entrambi (quali rifampicina ed erba di San Giovanni) possono determinare una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo aumentando il metabolismo dell'esomeprazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per quanto riguarda l'esomeprazolo, i dati clinici sulle gravidanze esposte sono insufficienti. Con

la miscela racemica, omeprazolo, i dati provenienti da studi epidemiologici su un numero maggiore di gravidanze esposte non indicano effetti di malformazione o fetotossici. Studi sugli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo lo sviluppo embrionale/fetale. Gli studi su animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza, il parto o lo sviluppo post-natale. Si deve esercitare cautela al momento di prescrivere questo medicinale alle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi su donne in allattamento. Pertanto ESODOR non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Non sono stati osservati effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Le reazioni avverse di seguito elencate sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Nessuna di queste è risultata correlata alla dose. Le reazioni sono classificate in base alla frequenza (molto comune $\geq 1/10$), (comune $\geq 1/100$, $< 1/10$), (non comune $\geq 1/1000$, $< 1/100$), (raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), (molto raro $< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità, p.es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatriemia
	Frequenza non nota	Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4.) L'ipomagnesemia grave può essere correlata a ipocalcemia. L'ipomagnesemia può inoltre essere correlata a ipopotassiemia.
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa
	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Secchezza della bocca
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Frequenza non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici

	Raro	Epatite con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica pre-esistente
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite, prurito, eruzione cutanea, orticaria
	Raro	Alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica (TEN)
	Frequenza non nota	lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4.)
	Raro	Artralgia, mialgia
	Molto raro	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata segnalata insufficienza renale concomitante
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere, aumento della sudorazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale è attualmente molto limitata. I sintomi descritti relativamente a 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo sono state prive di conseguenze. Non si conosce un antidoto specifico.

L'esomeprazolo si lega estensivamente alle proteine plasmatiche e pertanto non è velocemente dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere utilizzate misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Esomeprazolo è l'S-isomero dell'omeprazolo e riduce la secrezione di acidi gastrici attraverso un meccanismo di azione specifico e selettivo. È un inibitore specifico della pompa acida nella cellula parietale. L'R-isomero e l'S-isomero dell'omeprazolo hanno un'attività farmacodinamica simile.

Sito e meccanismo di azione

Esomeprazolo è una base debole e si concentra e viene convertito in forma attiva nell'ambiente altamente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H⁺K⁺-

ATPasi – la pompa acida e inibisce la secrezione dell'acido sia al basale che stimolata.

Effetto sulla secrezione acida gastrica

Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg la comparsa dell'effetto si verifica entro un'ora. Dopo somministrazione ripetuta di esomeprazolo 20 mg una volta al giorno per cinque giorni, la produzione massima media di acido dopo stimolazione con pentagastrina si è ridotta del 90% quando misurata 6-7 ore dopo la dose del quinto giorno.

Dopo cinque giorni di somministrazione orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, il pH intragastrico era mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore nell'arco delle 24 ore in pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica. La percentuale dei pazienti che mantenevano un pH superiore a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore rispettivamente con l'esomeprazolo 20 mg era 76%, 54% e 24%. Le corrispondenti percentuali per l'esomeprazolo 40 mg erano 97%, 92% e 56%.

Utilizzando l'AUC come parametro surrogato per la concentrazione plasmatica, è stata dimostrata una relazione tra l'inibizione della secrezione acida e l'esposizione.

Effetti terapeutici sull'inibizione degli acidi

La remissione dell'esofagite da reflusso con esomeprazolo 40 mg avviene in circa il 78% dei pazienti, dopo 4 settimane e nel 93% dopo otto settimane.

Il trattamento di una settimana con l'esomeprazolo 20 mg due volte al giorno e antibiotici appropriati è riuscito a eradicare con successo *H. pylori* in circa il 90% dei pazienti. Dopo il trattamento di eradicazione per una settimana, per una remissione efficace dell'ulcera e per la risoluzione dei sintomi nelle ulcere duodenali senza complicazioni non è necessaria una monoterapia successiva con farmaci anti-secretori.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo i pazienti con ulcera peptica emorragica confermata da endoscopia, caratterizzata secondo Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati per il trattamento con esomeprazolo soluzione per infusione (n=375) o placebo (n=389). In seguito a emostasi endoscopica, i pazienti sono stati trattati con 80 mg di esomeprazolo in infusione endovenosa per 30 minuti seguita da infusione continua di 8 mg/h oppure con placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti venivano trattati con 40 mg di esomeprazolo orale in un disegno aperto per 27 giorni per la soppressione degli acidi. La comparsa di nuova emorragia entro 3 giorni è stata del 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al 10,3% nel 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 del 7,7% vs. 13,6%.

Altri effetti correlati all'inibizione acida

Durante il trattamento con medicinali anti-secretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla riduzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. L'aumentato livello di CgA può interferire con gli esami per i tumori neuroendocrini.

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

Un aumento nel numero di cellule ECL, possibilmente collegato all'aumento dei livelli sierici di gastrina, è stato osservato sia nei bambini che negli adulti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati sono considerati privi di significato clinico.

Durante il trattamento a lungo termine con medicinali anti-secretori è stato segnalato un aumento della frequenza di insorgenza di cisti glandulari gastriche. Questi cambiamenti sono una conseguenza

fisiologica della marcata inibizione della secrezione di acidi, sono benigni e sembrano essere reversibili.

La ridotta acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo inclusi gli inibitori della pompa protonica aumenta il numero di batteri gastrici normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può portare ad un lieve aumento delle infezioni gastrointestinali, quali *Salmonella* e *Campylobacter*, e nei pazienti ospedalizzati, possibilmente anche *Clostridium difficile*.

In due studi con ranitidina come comparatore attivo, l'esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella remissione di ulcere gastriche in pazienti trattati con FANS, inclusi i FANS COX-2 selettivi.

In due studi con placebo come comparatore, l'esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella prevenzione di ulcere gastriche e duodenali in pazienti trattati con FANS (di età >60 e/o con precedenti ulcere), inclusi i FANS COX-2 selettivi.

Popolazione pediatrica

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

L'esomeprazolo è acido-labile e viene somministrato per via orale in granuli gastro-resistenti. La conversione *in vivo* nell'R-isomero è trascurabile. L'assorbimento dell'esomeprazolo è rapido, con livelli plasmatici massimi raggiunti entro 1-2 ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una dose singola di 40 mg e aumenta fino all'89% dopo la somministrazione ripetuta una volta al giorno. Per esomeprazolo 20 mg i valori corrispondenti sono rispettivamente 50% e 68%. Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario in soggetti sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo. Il 97% dell'esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

L'assunzione di cibo ritarda e riduce l'assorbimento dell'esomeprazolo sebbene ciò non abbia influenza significativa sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

Biotrasformazione ed eliminazione

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

I parametri riportati sotto riflettono principalmente la farmacocinetica in individui con un enzima CYP2C19 funzionale, metabolizzatori rapidi.

La clearance plasmatica totale è circa 17 l/h dopo dose singola e circa 9 l/h dopo somministrazione ripetuta. L'emivita di eliminazione plasmatica è circa 1,3 ore dopo dose ripetuta una volta al giorno. La farmacocinetica dell'esomeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg due volte al giorno. L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e dà luogo a un aumento dell'AUC più che proporzionale alla dose dopo somministrazione ripetuta. Questa dipendenza da tempo e dose è dovuta a un aumento del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica causata probabilmente da una inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'esomeprazolo e/o del 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 principali metaboliti dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione di acidi gastrici. Quasi l'80% della dose orale di esomeprazolo viene escreto sotto forma di metaboliti nelle urine, il resto nelle feci. Meno dell'1% del composto di origine viene ritrovato nelle urine.

Speciali popolazioni di pazienti

Circa il $2,9 \pm 1,5\%$ della popolazione è carente dell'enzima CYP2C19 funzionale. Questi soggetti sono definiti metabolizzatori lenti. In questi individui il metabolismo dell'esomeprazolo è probabilmente catalizzato essenzialmente dal CYP3A4. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sotto la curva della concentrazione plasmatica/tempo era circa il 100% più elevata nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori rapidi). Le concentrazioni plasmatiche massime medie erano aumentate del 60% circa. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

Il metabolismo dell'esomeprazolo non è alterato in maniera significativa nei soggetti anziani (71-80 anni di età).

In seguito a una dose singola di 40 mg di esomeprazolo l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo è circa il 30% più elevata nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno non sono state osservate differenze legate al sesso di appartenenza. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

Compromissione della funzionalità d'organo

Il metabolismo dell'esomeprazolo in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata può essere compromesso. La velocità metabolica è ridotta in pazienti con disfunzione epatica grave causando un raddoppiamento dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo di esomeprazolo. Pertanto, nei pazienti con grave disfunzione epatica non si deve superare la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo o i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno.

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

Pazienti pediatrici

Adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni:

Dopo somministrazioni ripetute di dosi di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, l'esposizione totale (AUC) e il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima (t_{max}) nei pazienti di età compresa tra i 12 e i 18 anni era simile a quella degli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi preclinici "bridging" non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva. Studi di potenziale cancerogeno nei ratti trattati con la miscela racemica hanno mostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una ipergastrinemia intensa e marcata secondaria a una ridotta produzione di acidi gastrici e sono stati osservati dopo il trattamento a lungo termine nel ratto con inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Microgranuli:

Copolimero dell'acido metacrilico-etil acrilato (1:1) dispersione al 30%

Talco

Trietilcitrate

Ipromellosa 3cPs

Sfere di zucchero

Magnesio stearato

Idrossipropil cellulosa

Glicerolo monostearato 40-55

Polisorbato 80

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Povidone K29/32

Macrogol 6000

Crospovidone Tipo A

Sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol/PEG 400

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

24 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blisters alluminio/alluminio: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C.

Blisters alluminio/PVDC Tristar: Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio-PVC/PVDC o OPA/Alluminio/PVC-foglio d'alluminio.

Confezioni: 14 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per la conservazione e la manipolazione

Somministrazione tramite sonda gastrica

1. Inserire la compressa in una siringa idonea e riempire la siringa con circa 25 ml di acqua e circa 5 ml di aria. Per alcune sonde è necessaria la dispersione in 50 ml di acqua per impedire ai granuli di ostruire la sonda.
2. Agitare immediatamente la siringa fino a che la compressa non si è disintegrata.
3. Tenere la siringa con la punta verso l'alto e verificare che la punta non si sia ostruita.

4. Attaccare la siringa alla sonda mantenendo la posizione sopra descritta.
5. Agitare la siringa e posizionarla con la punta verso il basso. Iniettare immediatamente 5-10 ml nella sonda. Dopo l'iniezione invertire la siringa e agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta verso l'alto per evitare di ostruirne la punta).
6. Girare la siringa con la punta verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nella sonda. Ripetere questa procedura fino a che la siringa non è vuota.
7. Riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere lo step 5 se necessario per lavare via i sedimenti rimasti nella siringa. Per alcune sonde, sono necessari 50 ml di acqua.

Speciali precauzioni per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -

S.F. Group S.r.l.
Via Tiburtina 1143
00156 – Roma
Italia

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -

AIC n. 043241013 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

AIC n. 043241025 - "20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

AIC n. 043241037 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN BLISTER AL/PVC/PVDC

AIC n. 043241049 - "40 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI" 14 COMPRESSE IN BLISTER OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE -

Data della prima autorizzazione: Maggio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO –