

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Hospira 40 mg Polvere per Soluzione Iniettabile/Infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 42,5 mg di esomeprazolo sodico equivalente a 40 mg di esomeprazolo.

Eccipienti con effetti noti: ogni flaconcino contiene meno di 1 mmol di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile /infusione.
Massa porosa o polvere bianca o quasi bianca.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo soluzione iniettabile e per infusione è indicato per:

Adulti

- il trattamento antisecretorio gastrico, quando la somministrazione orale non è possibile, nei casi di:
 - malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) nei pazienti con esofagite e/o sintomi gravi da reflusso
 - guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei
 - prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei nei pazienti a rischio.
 - prevenzione del risanguinamento dopo il trattamento endoscopico dell'emorragia acuta di ulcere gastriche o duodenali.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 1-18 anni

- il trattamento antisecretorio gastrico, quando la somministrazione orale non è possibile, nei casi di:
 - malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) in pazienti con esofagite da reflusso erosiva e/o grave sintomatologia da reflusso.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Trattamento antisecretorio gastrico, quando la somministrazione orale non è possibile

I pazienti che non possono assumere farmaci per via orale possono essere trattati per via parenterale con esomeprazolo 20-40 mg una volta al giorno. I pazienti con esofagite da reflusso devono essere trattati con 40 mg una volta al giorno. I pazienti con malattia da reflusso sintomatica devono assumere una dose di 20 mg una volta al giorno.

Per la guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei, la dose usuale è di 20 mg una volta al giorno. Per la prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con farmaci antinfiammatori non steroidei, i pazienti a rischio devono essere trattati con 20 mg una volta al giorno.

Usualmente la durata del trattamento per via endovenosa è breve e il passaggio alla terapia orale deve avvenire appena possibile.

Prevenzione del risanguinamento delle ulcere gastriche e duodenali

Dopo trattamento endoscopico dell'emorragia acuta di ulcere gastriche o duodenali, somministrare 80 mg di esomeprazolo per infusione in bolo per 30 minuti, seguito da una infusione endovenosa continua di 8 mg/h per 3 giorni (72 ore).

Al periodo di trattamento parenterale deve seguire terapia di soppressione acida per via orale.

Modo di somministrazione

Per la preparazione della soluzione ricostituita vedere paragrafo 6.6.

Iniezione

Dose da 40 mg

5 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti.

Dose da 20 mg

2,5 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di circa 3 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Infusione

Dose da 40 mg

La soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa in 10-30 minuti.

Dose da 20 mg

Metà della soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa in 10-30 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Dose in bolo da 80 mg

La soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa continua per 30 minuti.

Dose da 8 mg/h

La soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa continua per un periodo di 71,5 ore (con una velocità di infusione calcolata di 8 mg/h. Vedere paragrafo 6.3 per la validità della soluzione ricostituita).

Pazienti con ridotta funzionalità renale

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

Pazienti con ridotta funzionalità epatica

Malattia da reflusso gastroesofageo: 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 giornaliera di 20 mg di Esomeprazolo (vedere paragrafo 5.2).

Ulcere sanguinanti: nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto nessun adattamento della dose. Nei pazienti con grave compromissione epatica, dopo la dose iniziale in bolo di 80 mg di Esomeprazolo per infusione, può essere sufficiente continuare il trattamento con la dose di 4 mg/h per 71,5 ore come infusione endovenosa continua (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non sono necessari adattamenti della dose.

Paediatric population

Posologia

Bambini e adolescent di età compresa tra 1 e 18 anni

Trattamento ansicrezione Gastrica quando non è possibile la somministrazione per via orale

I pazienti che non possono assumere farmaci per via orale possono essere trattati per via parenterale una volta al giorno, come parte del periodo di terapia completa della MRGE (consultare il dosaggio nella tabella che segue).

Normalmente la durata del trattamento endovenoso deve essere breve con passaggio al trattamento per via orale appena possibile.

Dosaggio raccomandato per via endovenosa di esomeprazolo

| Gruppo di età | Trattamento dell'esofagite erosive da reflusso | Trattamento sintomatico della MRGE |
|---------------|--|------------------------------------|
| 1-11 anni | Peso <20 kg: 10 una volta al giorno Peso ≥ 20 kg: 10 mg o 20 mg una volta al giorno | 10 mg una volta al giorno |
| 12-18 anni | 40 mg una volta al giorno | 20 mg una volta al giorno |

Modo di somministrazione

Per la preparazione della soluzione ricostituita vedere paragrafo 6.6.

Iniezione

Dose da 40 mg

5 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti.

Dose da 20 mg

2,5 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di circa 3 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Dose da 10 mg

1.25 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di circa 3 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Infusione

Dose da 40 mg

La soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa in 10-30 minuti.

Dose da 20 mg

Metà della soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa in 10-30 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Dose da 10 mg

Un quarto della soluzione ricostituita deve essere somministrata come infusione endovenosa in 10-30 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo esomeprazolo o verso altri sostituti benzimidazolici o a uno qualsiasi degli eccipienti medicinale 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

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di un'ulcera gastrica, la natura maligna dell'ulcera deve essere esclusa in quanto la terapia con Esomeprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

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

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

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

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

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come esomeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Interferenza con gli esami di laboratorio

Un aumentato livello di Cromogranina A (CgA) può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere interrotto per almeno 5 giorni prima della determinazione di CgA.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per flaconcino è essenzialmente "povero di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono solo stati condotti negli adulti.

Influenza dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Prodotti medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La soppressione dell'acidità gastrica correlata al trattamento con esomeprazolo e con altri inibitori della pompa protonica può diminuire o aumentare l'assorbimento di prodotti medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due dei dieci soggetti). E' stata raramente segnalata tossicità per la digossina. Tuttavia, occorre cautela quando l'esomeprazolo è somministrato ad alte dosi ai pazienti anziani. Il monitoraggio dell'uso terapeutico di digossina deve quindi essere rinforzato.

Sono state segnalate interazioni tra omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica e i meccanismi di tali interazioni non sono sempre noti. Un aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono attraverso inibizione del CYP2C19. E' stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici di atazanavir e nelfinavir quando somministrati con omeprazolo e pertanto la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg/die) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg nei volontari sani determina una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% dell'AUC, C_{max} e C_{min}). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non compensa l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg/die) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/die senza omeprazolo 20 mg/die. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg/die) ha ridotto l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi di nelfinavir del 36–39% e l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75–92%. Sono stati segnalati aumentati livelli sierici (80–100%) di saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg/die). Il trattamento con omeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di darunavir (in co-somministrazione con ritonavir) e amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di amprenavir (con e senza co-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir). La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la cosomministrazione di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata a causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo.

Farmaci metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Quando l'esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci possono essere aumentate e può rendersi necessaria una riduzione delle dosi. La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg per via orale promuove una riduzione del 45% della clearance di diazepam, substrato del CYP2C19. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo per via orale e fenitoina promuove nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli plasmatici minimi di fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo. L'omeprazolo (40 mg/die) aumenta la C_{max} e l'AUC di voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo per via orale a pazienti in trattamento con warfarin ha evidenziato, in uno studio clinico, che i tempi di coagulazione rimanevano entro un intervallo di normalità. Tuttavia, dopo la commercializzazione di esomeprazolo orale, durante il trattamento concomitante, sono stati segnalati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento

concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

Omeprazolo come pure esomeprazolo agiscono da inibitori del CYP 2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg in soggetti sani in uno studio incrociato, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di cilostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente.

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante per via orale di esomeprazolo 40 mg e cisapride promuove un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica della cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride da sola non è ulteriormente allungato in seguito all'associazione di cisapride ed esomeprazolo.

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

Non sono stati effettuati studi di interazione *in vivo* con il regime e.v. a dosi elevate (80 mg + 8 mg/h). L'effetto dell'esomeprazolo sui farmaci metabolizzati dal CYP2C19 potrebbe essere più marcato durante tale regime, pertanto i pazienti devono essere strettamente monitorati per gli effetti indesiderati durante il periodo di somministrazione e.v. di 3 giorni.

In uno studio incrociato, clopidogrel (dose di carico 300 mg/dose di mantenimento 75 mg al giorno) in monoterapia e in combinazione con omeprazolo (80 mg contestualmente al clopidogrel) sono stati somministrati per 5 giorni. L'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel è diminuita del 46% (Giorno 1) e del 42% (Giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo erano somministrati in associazione. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IAP) era diminuita del 47% (24 ore) e del 30% (Giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo erano somministrati in associazione. In un altro studio è stato dimostrato che la somministrazione di clopidogrel e omeprazolo in tempi diversi non preveniva la loro interazione che sembra essere dovuta dall'effetto inibitorio dell'omeprazolo sul CYP2C19. Sono stati riportati dati divergenti, provenienti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di una interazione PK/PD di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori.

Meccanismo sconosciuto

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

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

Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo

L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante per via orale con esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.) promuove un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo.

La somministrazione concomitante di esomeprazolo ed un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC τ dell'omeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni, tuttavia, deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per l'esomeprazolo sono disponibili pochi dati sull'esposizione in gravidanza.

Studi condotti negli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti a carico dello sviluppo embrio-fetale. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, parto o sviluppo postnatale. La prescrizione di Esomeprazolo 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 non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Attualmente, non sono disponibili dati sulla fertilità.

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

È improbabile che Esomeprazolo influenzi la capacità di guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo somministrato per via orale o endovenosa e dopo la commercializzazione della formulazione orale. Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza: molto comune $\geq 1/10$; comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; molto raro $< 1/10.000$; non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico

Raro: leucopenia, trombocitopenia

Molto raro: agranulocitosi, pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario

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

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: edema periferico

Raro: iponatriemia

Non nota: ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); grave ipomagnesiemia può essere correlata ad ipocalcemia. Ipomagnesiemia può anche essere associate a ipokalemia

Disturbi psichiatrici

Non comune: insonnia

Raro: agitazione, confusione, depressione

Molto raro: aggressività, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comune: cefalea

Non comune: capogiri, parestesia, sonnolenza

Raro: disturbi del gusto

Patologie dell'occhio

Non comune: offuscamento della vista

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: vertigini

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Comune: dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito

Non comune: secchezza della bocca

Raro: stomatite, candidosi gastrointestinale

Non nota: Colite microscopica

Patologie epatobiliari

Non comune: innalzamento dei valori degli enzimi epatici

Raro: epatiti con o senza ittero

Molto raro: insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica preesistente

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: reazioni nel sito di somministrazione*

Non comune: dermatiti, prurito, eruzione cutanea, orticaria

Raro: alopecia, fotosensibilità

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

Patologie del sistema muscolo-scheletrico 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

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: malessere, aumentata sudorazione

*Le reazioni nel sito di somministrazione sono state principalmente osservate in uno studio con esposizione ad alte dosi per 3 giorni (72 ore). Vedere paragrafo 5.3.

Compromissione irreversibile della visione è stata segnalata in casi isolati di pazienti gravemente malati che hanno ricevuto omeprazolo (forma racemica) per iniezione endovenosa, specialmente in dosi elevate, ma non è stata stabilita alcuna relazione di causalità con il farmaco.

Popolazione pediatrica

È stato condotto uno studio in chiaro randomizzato multinazionale per valutare la farmacocinetica di dosaggi endovenosi ripetuti per 4 giorni con la mono esposizione quotidiana di esomeprazolo in pediatria in pazienti di età compresa tra 0 e 18 anni (consultare il paragrafo 5.2). Per la valutazione della sicurezza sono stati inclusi un totale di 57 pazienti (8 bambini del gruppo di età compreso tra 1 e 5 anni). I risultati sulla sicurezza sono consistenti con il profilo di sicurezza noto di esomeprazolo, e non sono stati identificati nuovi segnali di sicurezza.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale è attualmente molto limitata. Sintomi gastrointestinali e debolezza sono stati descritti in relazione all'assunzione orale di 280 mg. Dosi singole orali di 80 mg di esomeprazolo e dosi endovenose di 308 mg di esomeprazolo in 24 ore non hanno causato conseguenze. Non è noto un antidoto specifico. L'esomeprazolo è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e pertanto non è velocemente dializzabile. Come in tutti i casi di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico, adottando misure di supporto generiche.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tratto alimentare e metabolismo, Farmaci per le malattie correlate all'acidità, Farmaci per l'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE), inibitori della pompa acida.

Codice ATC: A02BC05

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

Sito e meccanismo di azione

L'esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H⁺K⁺-ATPasi - pompa acida promuovendo un'inibizione della secrezione acida basale e stimolata.

Effetti sulla secrezione acida gastrica

Dopo 5 giorni di somministrazione orale di 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 sintomatica. L'effetto osservato è simile indipendentemente dalla somministrazione orale o endovenosa di esomeprazolo.

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

Durante la somministrazione endovenosa di esomeprazolo 80 mg come infusione in bolo per 30 minuti, seguita da infusione endovenosa continua di 8 mg/h per 23,5 ore in soggetti sani, sono stati mantenuti valori di pH intragastrico superiori a 4 e superiori a 6 per un tempo medio rispettivamente di 21 e di 11-13 ore su 24.

Effetti terapeutici sull'inibizione acida

L'esomeprazolo 40 mg per via orale determina la guarigione dell'esofagite da reflusso in circa il 78% dei pazienti dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane.

In uno studio clinico randomizzato, controllato versus placebo, in doppio cieco, pazienti con ulcera peptica sanguinante, endoscopicamente confermata, caratterizzata come Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati per essere trattati con Esomeprazolo soluzione per infusione (n=375) o con placebo (n=389). In seguito all'emostasi endoscopica, i pazienti sono stati trattati con 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa in bolo per 30 minuti, seguita da infusione continua di 8 mg/ora o da placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti sono stati trattati in aperto con Esomeprazolo 40 mg per via orale per 27 giorni per la soppressione acida. Il risanguinamento entro 3 giorni è stato osservato nel 5,9% dei pazienti nel gruppo trattato con Esomeprazolo rispetto al 10,3% nel gruppo trattato con placebo. 30 giorni dopo il trattamento, il risanguinamento si è verificato nel 7,7% dei pazienti nel gruppo trattato con Esomeprazolo contro il 13,6% dei pazienti nel gruppo trattato con placebo.

Altri effetti correlati all'inibizione acida

Durante il trattamento con prodotti medicinali antisecretori è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di gastrina in risposta alla diminuita secrezione acida. Anche la chromogranin A (CgA) aumenta per la diminuita acidità gastrica.

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 per via orale.

Durante il trattamento orale a lungo termine con farmaci antisecretori, è stato osservato un aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche che rappresentano la fisiologica conseguenza della pronunciata inibizione della secrezione acida. Dette formazioni sono di natura benigna e appaiono reversibili.

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

Popolazione pediatrica

In uno studio controllato rispetto al placebo sulla efficacia e sicurezza (98 pazienti di età compresa tra 1 e 11 mesi) condotto su pazienti con segni e sintomi di MRGE, l'esomeprazolo 1 mg/kg una volta al giorno veniva somministrato per via orale per 2 settimane (fase in chiaro) e 80 pazienti venivano inseriti per altre 4 settimane aggiuntive (doppio cieco, fase trattamento-sospensione). Non si riscontrava alcuna differenza significativa tra l'esomeprazolo e il placebo per l'endpoint primario tempo di interruzione a causa del peggioramento del sintomo.

In uno studio controllato rispetto al placebo (52 pazienti di età < 1 mese) è stata valutata l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con sintomi di MRGE. L'esomeprazolo 0,5 mg/kg una volta al giorno è stato somministrato per via orale per un periodo Massimo di 10 giorni. Non si riscontravano differenze significative tra l'esomeprazolo e il placebo per l'endpoint primario, variazione rispetto al basale del numero di eventi della sintomatologia MRGE.

I risultati degli studi pediatrici confermano ulteriormente che 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg di esomeprazolo, rispettivamente, in bambini di età < 1 mese di età compresa tra 1 e 11 mesi riduceva la percentuale media del tempo con pH < 4 intra-esofageo.

Il profilo di sicurezza sembra essere simile a quello noto per gli adulti.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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.

Metabolismo ed eliminazione

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

isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfonato che rappresenta il principale metabolita plasmatico.

I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui rapidi metabolizzatori forniti di un enzima CYP2C19 funzionante.

La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 l/h dopo una singola dose e pari a circa 9 l/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica di esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. L'esposizione totale (AUC) aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose dipendente e promuove una relazione non lineare dose-AUC dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempodipendenza sono dovute alla diminuzione del metabolismo da primo passaggio e della clearance sistemica probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata da esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato.

Nell'intervallo di tempo tra le somministrazioni l'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

Il picco di concentrazione plasmatica media, a seguito della somministrazione ripetuta di iniezioni endovenose di esomeprazolo 40 mg, è di circa 13,6 micromoli/l. Il picco di concentrazione plasmatica media, dopo una dose orale corrispondente, è di circa 4,6 micromoli/l. Un leggero aumento (circa del 30%) può essere osservato nella esposizione totale dopo la somministrazione endovenosa rispetto alla somministrazione orale. E' stato osservato un aumento in relazione lineare alla dose nell'esposizione totale dopo somministrazione endovenosa di esomeprazolo per infusione della durata di 30 minuti (40 mg, 80 mg o 120 mg) seguita da infusione continua (4 mg/h o 8 mg/h) per 23,5 ore.

I maggiori metaboliti dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida. Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene escreto come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine.

Popolazione di pazienti particolari

Approssimativamente il 2,9+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 per via orale, la media dell'esposizione totale 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%. Differenze simili sono state osservate con la somministrazione endovenosa di esomeprazolo. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'esomeprazolo.

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

Dopo una singola somministrazione orale di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'esposizione totale è approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi. Differenze simili sono state osservate con la somministrazione endovenosa di esomeprazolo. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

Il metabolismo dell'esomeprazolo nei pazienti con disfunzione epatica lieve o moderata può essere compromesso. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche con conseguente raddoppiamento dell'esposizione totale di esomeprazolo. Quindi nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo con disfunzioni gravi non deve essere superata la dose massima di 20 mg. Nei pazienti con ulcere sanguinanti e con grave compromissione epatica, dopo la dose iniziale in bolo da 80 mg, può essere sufficiente continuare il trattamento con la dose di 4 mg/h per 71,5 ore per infusione endovenosa continua.

L'esomeprazolo ed i suoi principali metaboliti non hanno alcuna tendenza all'accumulo quando vengono somministrati una volta al giorno.

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

Popolazione pediatrica

In uno studio in chiaro, multinazionale, randomizzato, con dosaggi ripetuti l'esomeprazolo è stato somministrato una volta al giorno per iniezione in 3 minuti per quattro giorni. Lo studio includeva un totale di 59 pazienti pediatrici di età compresa tra 0 e 18 anni di cui 50 pazienti (7 bambini nel gruppo di età compreso tra 1 e 5 anni) hanno completato lo studio ed è stata valutata la farmacocinetica dell'esomeprazolo.

La tabella seguente descrive l'esposizione sistemica all'esomeprazolo dopo somministrazione endovenosa tramite iniezione di 3 minuti nei pazienti pediatrici e soggetti adulti sani. I valori della tabella sono medie geometriche (intervallo). La dose da 20 mg è stata somministrata per infusione di 30 minuti. Il $C_{ss,max}$ è stato misurato 5 minuti dopo la dose in tutti i gruppi pediatrici e 7 minuti dopo la dose negli adulti trattati con 40 mg, e dopo l'interruzione dell'infusione negli adulti trattati con la dose di 20 mg.

| Gruppo di età | Gruppo dosaggio | AUC ($\mu\text{mol}\cdot\text{h/l}$) | $C_{ss,max}$ ($\mu\text{mol/l}$) |
|---------------|-----------------|--|------------------------------------|
| 0-1 mese* | 0,5 mg/kg (n=6) | 7,5 (4,5-20,5) | 3,7 (2,7-5,8) |
| 1-11 mese* | 1,0 mg/kg (n=6) | 10,5 (4,5-22,2) | 8,7 (4,5-14,0) |
| 1-5 anni | 10 mg (n=7) | 7,9 (2,9-16,6) | 9,4 (4,4-17,2) |
| 6-11 anni | 10 mg (n=8) | 6,9 (3,5-10,9) | 5,6 (3,1-13,2) |
| | 20 mg (n=8) | 14,4 (7,2-42,3) | 8,8 (3,4-29,4) |
| | 20 mg (n=6)** | 10,1 (7,2-13,7) | 8,1 (3,4-29,4) |
| 12-17 anni | 20 mg (n=6) | 8,1 (4,7-15,9) | 7,1 (4,8-9,0) |
| | 40 mg (n=8) | 17,6 (13,1-19,8) | 10,5 (7,8-14,2) |
| Adulti | 20 mg (n=22) | 5,1 (1,5-11,8) | 3,9 (1,5-6,7) |
| | 40 mg (n=41) | 12,6 (4,8-21,7) | 8,5 (5,4-17,9) |

*Un paziente del gruppo 0 fino a 1 mese di età è stato definito come paziente con età corretta ≥ 32 settimane complete e <44 settimane complete, dove l'età corretta rappresenta la somma dell'età gestazionale e l'età dopo la nascita in settimane complete. Ad un paziente del gruppo di età 1 - 11 mesi l'età è stata corretta a ≥ 44 settimane complete.

** Due pazienti sono stati esclusi, 1 probabilmente perché metabolizzatore lento CYP2C19 e 1 perché in trattamento concomitante con un inibitore della CYP3A4.

Le previsioni basate su modelli indicano che la $C_{ss,max}$ dopo somministrazione endovenosa di esomeprazolo per infusioni di 10-minuti, 20-minuti e 30-minuti saranno ridotti in media rispettivamente del 37% al 49%, 54% al 66% e 61% al 72%, per tutti i gruppi di età e dosaggi rispetto alla dose somministrata per iniezione di 3 minuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici convenzionali di tossicità per dose singola o ripetuta, di tossicità embrio-fetale e di mutagenesi non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Gli studi di cancerogenesi nei ratti trattati per via orale con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali modificazioni sono il risultato di un'elevata e pronunciata ipergastrinemia secondaria all'inibizione acida e sono state osservate nel ratto dopo trattamenti protratti nel tempo con gli inibitori della secrezione acida gastrica. Nel programma pre-clinico, per la formulazione endovenosa di esomeprazolo, non è stata evidenziata irritazione vasale, ma è stata notata una leggera reazione infiammatoria tissutale nella sede di iniezione dopo somministrazione sottocutanea (perivenosa). Vedere paragrafo 4.8.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio edetato,

Sodio idrossido (per regolazione del pH).

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere usato con altri farmaci ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

2 anni

Periodo di validità dopo la ricostituzione

La stabilità chimica e fisica durante l'uso è stata dimostrata per 12 ore a 30° C. Dal punto di vista microbiologico il prodotto deve essere usato immediatamente.

Se non usato immediatamente i tempi di conservazione in uso e le condizioni prima dell'uso sono responsabilità dell'utilizzatore.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a una temperatura inferiore a 25°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione del medicinale dopo ricostituzione consultare il paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto della confezione

Flaconcino da 5 ml di vetro tubulare tipo I, trasparente. Chiusura in gomma grigia bromobutilica. Capsula di alluminio e sigillo di plastica flip-off.

Confezioni: 1 flaconcino, 1x 5 flaconcini, 1x10 flaconcini, 1x 25 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La soluzione ricostituita deve essere controllata visivamente, prima della somministrazione, per verificare la presenza di particelle in sospensione e un cambiamento di colore. Utilizzare esclusivamente la soluzione che si presenta limpida. Solo per uso singolo.

La soluzione non utilizzata deve essere eliminata conformemente alle disposizioni locali.

Iniezione 40 mg

La soluzione iniettabile (8 mg/ml) viene preparata aggiungendo 5 ml di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9% (9 mg/ml) al flaconcino di esomeprazolo 40 mg.

La soluzione iniettabile ricostituita è trasparente da incolore a giallo molto pallido.

Infusione 40 mg

La soluzione per infusione viene preparata dissolvendo il contenuto di un flaconcino di esomeprazolo 40 mg in 100 ml di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9% (9 mg/ml).

Infusione 80 mg

La soluzione per infusione viene preparata dissolvendo il contenuto di due flaconcini di esomeprazolo 40 mg in fino a 100 ml di una soluzione iniettabile di sodio cloruro 0,9% (9 mg/ml).

La soluzione iniettabile ricostituita è trasparente da incolore a giallo molto chiaro.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Hospira Italia S.r.l.
Via Orazio, 20/22
80122 Napoli

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

042345013 - " 40mg polvere per soluzione iniettabile e per infusione" 1 flaconcino in vetro
042345025 - " 40mg polvere per soluzione iniettabile e per infusione" 5 flaconcino in vetro
042345037 - " 40mg polvere per soluzione iniettabile e per infusione" 10 flaconcino in vetro
042345049 - " 40mg polvere per soluzione iniettabile e per infusione" 25 flaconcino in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:
Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO