

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Torrent 20 mg compresse gastroresistenti

Esomeprazolo Torrent 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Esomeprazolo Torrent 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 Torrent 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 Torrent 20 mg compresse gastroresistenti

Compresse rivestite con film, biconvesse, di forma rotonda, di colore rosso mattone, con "20" stampato su un lato e lisce sull'altro lato.

Esomeprazolo Torrent 40 mg compresse gastroresistenti

Compresse rivestite con film, biconvesse, dai bordi smussati, di forma rotonda, di colore rosso mattone, con "40" stampato su un lato e lisce sull'altro lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Torrent compresse gastroresistenti è indicato per:

Adulti

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

- guarigione di ulcere duodenali associate a *Helicobacter pylori* e
- prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

Pazienti che richiedono una terapia continuata 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 prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche.

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 dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

In associazione a regimi terapeutici antibatterici appropriati nel trattamento dell'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.
Si raccomanda un trattamento supplementare di 4 settimane per i pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o per quelli che hanno sintomi persistenti.
- Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
20 mg una volta al giorno.
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)
20 mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se il controllo dei sintomi non è raggiunto dopo 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad indagini supplementari. Una volta che i sintomi si sono risolti, il controllo sintomatico successivo può essere ottenuto utilizzando 20 mg una volta al giorno. Negli adulti, è possibile utilizzare un regime al bisogno con l'assunzione di 20 mg una volta al giorno, se necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppare ulcere gastriche e duodenali, il controllo sintomatico successivo con un regime al bisogno non è raccomandato.

Adulti

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

- guarigione di ulcere duodenali associate a *Helicobacter pylori* e
- prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

Esomeprazolo Torrent 20 mg con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, tutti due volte al giorno per 7 giorni.

Pazienti che richiedono una terapia continuata a base di FANS

Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia a base di FANS: la dose abituale 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 a base di FANS, nei pazienti a rischio: 20 mg una volta al giorno.

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

40 mg 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 di Esomeprazolo Torrent è 40 mg due volte al giorno. La dose deve quindi essere adeguata individualmente e il trattamento deve essere proseguito fino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllata con dosi comprese tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. In caso di dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

Adolescenti di età uguale e superiore ai 12 anni

Trattamento di ulcere duodenali associate a *Helicobacter pylori*

Nella scelta della terapia di associazione adeguata si deve tenere conto delle linee guida ufficiali locali, regionali e nazionali riguardo la resistenza batterica, la durata del trattamento (più comunemente 7 giorni ma a volte fino a 14 giorni), e l'uso appropriato degli agenti antibatterici. Il trattamento deve essere supervisionato da uno specialista.

La posologia raccomandata è:

Peso	Posologia
30 - 40 kg	Associazione con due antibiotici: Esomeprazolo Torrent 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg di peso corporeo vengono somministrati tutti due volte al giorno per una settimana.
> 40 kg	Associazione con due antibiotici: Esomeprazolo Torrent 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg vengono somministrati tutti due volte al giorno per una settimana.

Bambini di età inferiore ai 12 anni

Esomeprazolo Torrent non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, in quanto non ci sono dati disponibili.

Compromissione renale

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Data l'esperienza limitata nei pazienti con grave insufficienza renale, tali pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Per i pazienti con compromissione epatica grave, non superare una dose massima di 20 mg di Esomeprazolo Torrent (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Le compresse non devono essere masticate o frantumate.

Per i pazienti con difficoltà a deglutire, le compresse possono essere sciolte in mezzo bicchiere di acqua non gassata. Non utilizzare alcun altro liquido, in quanto il rivestimento gastroresistente potrebbe sciogliersi. Mescolare finché le compresse si disgregano e bere l'acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Riempire di nuovo il bicchiere con acqua fino a metà e bere. I granuli della compressa non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire, le compresse possono essere sciolte in acqua non gassata e somministrati mediante una sonda gastrica. È importante verificare l'adeguatezza della siringa e della sonda scelte prima del loro uso. Per le istruzioni per la preparazione e la somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad es. calo ponderale significativo non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, si deve escludere un'eventuale natura maligna, in quanto il trattamento con Esomeprazolo Torrent può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

I pazienti trattati a lungo termine (in particolare quelli trattati per più di un anno) devono essere sottoposti a regolari controlli.

I pazienti in trattamento "al bisogno" devono essere invitati a contattare il proprio medico in caso di variazione della natura dei sintomi. Al momento della prescrizione di esomeprazolo per la terapia al bisogno, si devono prendere in considerazione le implicazioni per le interazioni con altri medicinali dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5).

In caso di prescrizione di esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, si devono prendere in considerazione le eventuali interazioni tra farmaci per tutti i componenti della triplice terapia. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e pertanto si devono prendere in considerazione le controindicazioni e le interazioni per claritromicina quando si usa la triplice terapia nei pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP3A4 come cisapride.

Questo medicinale contiene saccarosio e lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio e/o al galattosio, deficit di Lapp-lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza della saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Il trattamento con inibitori della pompa protonica può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali come *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

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

Esomeprazolo, così come tutti i medicinali acido-soppressivi, 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 o fattori di rischio per ridotto assorbimento di vitamina B12 in caso di terapie a lungo termine.

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Quando si comincia o si termina un trattamento con esomeprazolo si deve prendere in considerazione la possibile interazione con altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19. È stata osservata una interazione tra clopidogrel e omeprazolo (vedere paragrafo 4.5). L'importanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato.

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 all'inizio e periodicamente nei pazienti in trattamento con PPI per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Interferenza con i test di laboratorio

Livelli elevati di CgA possono interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. Al fine di evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto almeno 5 giorni prima della misurazione di CgA.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti.

Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Medicinali con assorbimento pH dipendente

La ridotta acidità intragastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri IPP può incrementare o ridurre l'assorbimento di medicinali se il meccanismo di assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. In comune con l'uso di altri inibitori della secrezione acida o di antiacidi, l'assorbimento di ketoconazolo, itraconazolo e 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 soggetti su dieci). Raramente è stata riferita tossicità della digossina. Tuttavia, occorre

esercitare cautela quando esomeprazolo viene somministrato a dosi elevate nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve essere rafforzato.

È stata segnalata un'interazione di omeprazolo con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica ed i meccanismi che si celano dietro queste interazioni segnalate non sono sempre noti.

L'aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può alterare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi d'interazione passano attraverso l'inibizione del CYP2C19. Per atazanavir e nelfinavir, sono stati segnalati livelli sierici diminuiti in caso di somministrazione insieme a omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani, ha indotto una diminuzione sostanziale dell'esposizione di atazanavir (diminuzione del 75% ca. dell'AUC, C_{max} e C_{min}). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto di omeprazolo sull'esposizione di atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani ha indotto una diminuzione del 30% circa dell'esposizione di atazanavir a confronto con l'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in dose singola giornaliera senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha diminuito l'AUC, C_{max} e C_{min} medi di nelfinavir del 36-39% e l'AUC, C_{max} e C_{min} medi per il metabolita M8 farmacologicamente attivo sono diminuiti del 75-92%. Per saquinavir (con ritonavir in concomitanza), sono stati segnalati livelli sierici aumentati (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 alcun effetto sull'esposizione di darunavir (con ritonavir in concomitanza) e amprenavir (con ritonavir in concomitanza). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di amprenavir (con e senza ritonavir in concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di lopinavir (con ritonavir in concomitanza). In considerazione degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante con esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante con esomeprazolo e nelfinavir è controindicata.

Farmaci metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima che metabolizza l'esomeprazolo. Pertanto, quando l'esomeprazolo viene associato con altri principi attivi metabolizzati dal CYP2C19 come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci possono aumentare e può essere necessaria una diminuzione della dose. Questo deve essere preso in considerazione soprattutto in caso di prescrizione di esomeprazolo per la terapia al bisogno. La somministrazione concomitante di 30 mg di esomeprazolo ha indotto una diminuzione del 45% della clearance di diazepam, substrato del CYP2C19. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha comportato un aumento del 13% dei livelli minimi plasmatici di fenitoina nei pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina all'inizio o alla sospensione del trattamento con esomeprazolo. Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato C_{max} e AUC_t di voriconazolo (un substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti trattati con warfarin in una sperimentazione clinica ha dimostrato che i tempi di coagulazione rientravano nel range accettato. Tuttavia, nella fase post-marketing sono stati segnalati pochi casi isolati di INR aumentato di significatività clinica durante il trattamento concomitante. Si raccomanda il monitoraggio all'inizio e al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

Omeprazolo così come esomeprazolo agisce come inibitore di CYP2C19. Omeprazolo, somministrato alla dose di 40 mg in volontari sani in uno studio cross-over, ha aumentato la C_{max} e l'AUC di cilostazolo rispettivamente del 18% e del 26% e di uno dei suoi metaboliti attivi rispettivamente del 29% e del 69%.

In volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha indotto un aumento del 32% dell'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma nessun aumento significativo dei livelli plasmatici di picco di cisapride. L'intervallo QTc leggermente prolungato osservato dopo la somministrazione di cisapride da sola non è risultato ulteriormente prolungato quando cisapride è stata somministrata in associazione a esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

L'esomeprazolo non ha dimostrato di avere alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di amoxicillina e chinidina.

Studi di valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo e naproxene o rofecoxib non hanno identificato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante durante studi a breve termine.

In uno studio clinico incrociato, clopidogrel (300 mg di dose di carico seguita da 75 mg al giorno) da solo o con omeprazolo (80 mg contemporaneamente al clopidogrel) sono stati somministrati per 5 giorni. L'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel è diminuita del 46% (giorno 1) e del 42% (giorno 5) quando il clopidogrel e l'omeprazolo sono stati somministrati insieme. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica è diminuita del 47% (24 ore) e del 30% (giorno 5) quando il clopidogrel e l'omeprazolo sono stati somministrati insieme. In un altro studio è stato mostrato che somministrando clopidogrel e omeprazolo in momenti diversi non previene la loro interazione, la quale è probabilmente dovuta all'effetto inibitore dell'omeprazolo sul CYP2C19. Sono stati riportati da studi di osservazione e clinici, dati inconsistenti in merito alle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari importanti.

Meccanismo sconosciuto

È stato riferito che in alcuni pazienti i livelli di metotrexato aumentano quando viene somministrato insieme agli IPP. Nella somministrazione di metotrexato a dosi elevate può essere necessario prendere in considerazione una sospensione temporanea di esomeprazolo.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di esomeprazolo

L'esomeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg 2 volte al giorno), ha indotto un raddoppiamento dell'esposizione (AUC) di esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può più che raddoppiare l'esposizione di esomeprazolo. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC_τ di omeprazolo del 280%. Normalmente, in nessuna di queste situazioni è necessario un adeguamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia, l'adeguamento della dose deve essere preso in considerazione per i pazienti con grave compromissione epatica e in caso di trattamento a lungo termine.

I farmaci che sono noti induttori di CYP2C19 e CYP3A4 o di entrambi (come la rifampicina e l'Erba di San Giovanni) possono portare a ridotti livelli sierici di esomeprazolo tramite aumento del metabolismo di esomeprazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati clinici per Esomeprazolo Torrent sulle gravidanze esposte sono insufficienti. Con la miscela racemica, l'omeprazolo, i dati su un numero più elevato di gravidanze esposte da studi epidemiologici non indicano alcun effetto di malformazione o fetotossico. Studi sugli animali con esomeprazolo non indicano alcun effetto nocivo diretto o indiretto in relazione allo sviluppo embrionale/fetale.

Studi sugli animali con la miscela racemica non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, parto o sviluppo postnatale. Occorre cautela nel prescrivere il medicinale alle donne in stato di gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo venga escreto nel latte materno umano. Non sono stati condotti studi su donne in allattamento. Pertanto, Esomeprazolo Torrent non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

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

Non è stato osservato alcun effetto.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse al farmaco sono state identificate o sospettate nel programma di studi clinici per esomeprazolo e nell'esperienza post-marketing. Nessuna è stata considerata correlata alla dose.

Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza:

comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

non comuni ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)

rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$)

molto rari ($< 1/10.000$)

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

Patologie del sistema emolinfopoietico

Rari: leucopenia, trombocitopenia

Molto rari: agranulocitosi, pancitopenia

Disturbi del sistema immunitario

Rari: reazioni di ipersensibilità, ad es. febbre, angioedema e reazione anafilattica/shock

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comuni: edema periferico

Rari: iponatremia

Molto rari: ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego");

l'ipomagnesiemia grave può essere correlata a ipocalcemia.

Disturbi psichiatrici

Non comuni: insonnia

Rari: agitazione, stato confusionale, depressione

Molto rari: aggressività, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comuni: cefalea

Non comuni: capogiri, parestesie, sonnolenza

Rari: alterazioni del gusto

Patologie dell'occhio

Rari: visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comuni: vertigini

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Rari: broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Comuni: dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito

Non comuni: secchezza delle fauci

Rari: stomatite, candidosi gastrointestinale

Non nota: colite microscopica

Patologie epatobiliari

Non comuni: aumento degli enzimi epatici

Rari: epatite con o senza ittero

Molto rari: insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con epatopatia progressiva

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comuni: dermatite, prurito, eruzione cutanea, orticaria

Rari: alopecia, fotosensibilità

Molto rari: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (NET)

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Rari: artralgia, mialgia

Molto rari: debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie

Molto rari: nefrite interstiziale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto rari: ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Rari: malessere, aumento della sudorazione.

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi, l'esperienza con un sovradosaggio intenzionale è molto limitata. I sintomi descritti in relazione a 280 mg, sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo non hanno comportato eventi. Non è noto alcun antidoto specifico. L'esomeprazolo si

lega ampiamente alle proteine del plasma e pertanto non è facilmente dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e occorre utilizzare 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 di omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica attraverso uno specifico meccanismo d'azione mirato. Si tratta di un inibitore specifico della pompa acida nella cellula parietale. Sia l'R-isomero, sia l'S-isomero di omeprazolo presentano un'attività farmacodinamica simile.

Sito e meccanismo d'azione

L'esomeprazolo è una base debole e si concentra e si converte nella forma attiva nell'ambiente altamente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H⁺K⁺-ATPasi, la pompa acida, nonché la secrezione acida sia basale, sia stimolata.

Effetto sulla secrezione acida gastrica

Dopo la somministrazione orale con esomeprazolo 20 mg e 40 mg, l'insorgenza dell'effetto subentra nell'arco di un'ora. Dopo la somministrazione ripetuta con 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno per cinque giorni, il picco medio di secrezione acida dopo stimolazione con pentagastrina risulta diminuito del 90% quando misurato 6-7 ore dopo la somministrazione al giorno cinque.

Dopo cinque giorni di somministrazione per via orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, viene mantenuto un pH intragastrico superiore a 4 per un tempo medio rispettivamente di 13 ore e di 17 ore nell'arco di 24 ore in pazienti sintomatici affetti da MRGE. La proporzione di pazienti che hanno mantenuto un pH intragastrico superiore a 4 rispettivamente per almeno 8, 12 e 16 ore sono stati del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg. Le proporzioni corrispondenti per esomeprazolo 40 mg sono state pari al 97%, 92% e 56%.

Utilizzando l'AUC come parametro surrogato per la concentrazione plasmatica, è stato dimostrato un rapporto tra inibizione della secrezione acida ed esposizione.

Effetti terapeutici dell'inibizione acida

La guarigione dell'esofagite da reflusso con esomeprazolo 40 mg si verifica in circa il 78% dei pazienti dopo quattro settimane e nel 93% dopo otto settimane.

Il trattamento di una settimana con esomeprazolo 20 mg due volte al giorno e antibiotici appropriati consente un'eradicazione efficace dell'*H. pylori* nel 90% circa dei pazienti.

Dopo il trattamento di eradicazione per una settimana, non è necessaria alcuna monoterapia successiva con medicinali antisecretori per la guarigione efficace delle ulcere e la risoluzione dei sintomi in caso di ulcere duodenali non complicate.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, pazienti con emorragia da ulcera peptica confermata per via endoscopica classificata secondo Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati a ricevere esomeprazolo sotto forma di soluzione per infusione (n=375) o il placebo (n=389). Dopo l'emostasi endoscopica, i

pazienti hanno ricevuto 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa di 30 minuti, seguita da un'infusione continua di 8 mg all'ora, o il placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti hanno ricevuto in aperto 40 mg di esomeprazolo per 27 giorni per la soppressione acida. La comparsa di recidive emorragiche nell'arco di 3 giorni è stata del 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo a confronto con il 10,3% per il gruppo trattato con il placebo. 30 giorni dopo il trattamento, la comparsa di recidive emorragiche nel gruppo trattato con esomeprazolo a confronto con il gruppo trattato con il placebo è stata del 7,7 vs. 13,6%.

Altri effetti correlati all'inibizione acida

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Inoltre aumenta la cromogranina A (CgA) a causa della ridotta acidità gastrica.

In alcuni pazienti è stato osservato un numero aumentato di cellule ECL, possibilmente correlato all'aumento dei livelli sierici di gastrina, durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo.

Durante il trattamento a lungo termine con medicinali antisecretori, è stata segnalata la comparsa di cisti ghiandolari gastriche con una frequenza alquanto aumentata. Queste alterazioni sono una conseguenza fisiologica della marcata inibizione delle secrezione acida, sono benigne e sembrano reversibili.

La diminuzione dell'acidità gastrica con qualsiasi mezzo, compresi gli inibitori della pompa protonica, aumenta le conte gastriche dei batteri normalmente presenti nell'apparato gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali come Salmonella e Campylobacter e nei pazienti ospedalizzati anche di Clostridium difficile.

In due studi condotti con ranitidina come farmaco di confronto, esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella guarigione delle ulcere gastriche nei pazienti facenti uso di FANS, compresi FANS selettivi della COX-2.

In due studi con un placebo come confronto, esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella prevenzione di ulcere gastriche e duodenali nei pazienti trattati con FANS (di età maggiore di 60 anni e/o con ulcera pregressa), compresi FANS selettivi della COX-2.

Popolazione pediatrica

In uno studio su pazienti pediatriche affetti da MRGE (<1 fino a 17 anni di età) in trattamento con IPP, il 61% dei bambini hanno sviluppato gradi minori di iperplasia delle cellule ECL senza rilevanza clinica nota e senza sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

L'esomeprazolo è acido-labile e si somministra per via orale sotto forma di granuli con rivestimento enterico. La conversione *in vivo* in R-isomero è trascurabile. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con livelli plasmatici di picco circa 1-2 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una dose singola di 40 mg e aumenta all'89% dopo la somministrazione giornaliera ripetuta. Per 20 mg di esomeprazolo, i valori corrispondenti sono rispettivamente del 50% e del 68%. Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario nei soggetti sani è di circa 0,22 L/kg di peso corporeo. L'esomeprazolo si lega alle proteine del plasma per il 97%.

L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo, sebbene questo non influisca significativamente sull'effetto di esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

Metabolismo ed escrezione

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

I parametri seguenti riflettono principalmente la farmacocinetica negli individui con un enzima CYP2C19 funzionale, cioè metabolizzatori estensivi.

La clearance plasmatica totale è di circa 17 L/h dopo una dose singola e di circa 9 L/h dopo la somministrazione ripetuta. L'emivita di eliminazione nel plasma è di circa 1,3 ore dopo dose ripetuta una volta al giorno. La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg due volte al giorno. L'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e induce un aumento dell'AUC più che proporzionale alla dose dopo la somministrazione ripetuta. Queste dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute a una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e alla clearance sistemica probabilmente causata da un'inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte di esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone. L'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma tra le dosi senza alcuna tendenza all'accumulo durante la somministrazione una volta al giorno.

I principali metaboliti di esomeprazolo non hanno alcun effetto sulla secrezione acida gastrica. Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo è escreto sotto forma di metaboliti nelle urine, mentre il resto nelle feci. Meno dell'1% del composto affine si ritrova nelle urine.

Popolazioni speciali di pazienti

Circa il 2,9 ± 1,5% della popolazione non ha un enzima CYP2C19 funzionale e pertanto tali soggetti sono chiamati metabolizzatori lenti. In questi individui, il metabolismo di esomeprazolo è probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo è risultata circa del 100% superiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori estensivi). Il picco medio di concentrazioni plasmatiche è aumentato circa del 60%.

Questi risultati non hanno alcuna implicazione per la posologia di esomeprazolo.

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

Dopo una dose singola di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo è circa del 30% superiore nelle donne rispetto agli uomini. Non si osserva alcuna differenza tra i sessi dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno. Questi risultati non hanno alcuna implicazione per la posologia di esomeprazolo.

Compromissione della funzionalità d'organo

Il metabolismo di esomeprazolo nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata può essere compromesso. La velocità metabolica diminuisce nei pazienti affetti da grave disfunzione epatica con un conseguente raddoppiamento dell'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo di

esomeprazolo. Pertanto, non superare una dose massima di 20 mg nei pazienti affetti da grave disfunzione. L'esomeprazolo o i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza ad accumularsi con la dose una volta al giorno.

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

Pazienti pediatrici

Adolescenti tra 12 e 18 anni di età

Dopo somministrazione a dosi ripetute di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, l'esposizione totale (AUC) e il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica (t_{max}) in soggetti di età compresa tra 12 e 18 anni, sono stati simili a quelli degli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici provvisori non rivelano alcun particolare rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta, genotossicità e tossicità sulla riproduzione. Studi di cancerogenicità nel ratto con la miscela racemica hanno dimostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una ipergastrinemia sostenuta e marcata, secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e si osservano dopo il trattamento a lungo termine nel ratto con 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

Povidone K90

Magnesio ossido leggero (E530)

Rivestimento di protezione

Povidone

Magnesio ossido leggero (E530)

Magnesio stearato

Rivestimento enterico

Acido metacrilico etilacrilato copolimero (1:1) dispersione 30% (contiene sodio laurilsolfato e polisorbato 80)

Dietilftalato

Talco (E553b)

Nucleo della compressa

Cellulosa microcristallina silicificata (cellulosa microcristallina e silice colloidale anidra)
Starlac (lattosio monoidrato e amido di mais)
Copovidone K28
Macrogol 8000
Crospovidone
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Film di rivestimento

Ipromellosa (E464)
Macrogol 8000
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)
Silice colloidale anidra
Ferro ossido rosso (E 172)

Stampa:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
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 contenitore in HDPE (contenitore in HDPE che termina a collo e chiusura in polipropilene con blocco di sigillo a induzione e filtro di gel di silice come essiccante).

Confezioni:

7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90, 100 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Istruzioni per l'uso e la manipolazione e lo smaltimento (se appropriato)

Somministrazione mediante sonda gastrica

1. Mettere la compressa in una siringa adeguata; riempire la siringa con circa 25 ml d'acqua e circa 5 ml d'aria. Per alcune sonde, è necessaria una dispersione in 50 ml d'acqua per evitare che i granuli ostruiscano la sonda.
2. Agitare immediatamente la siringa per circa 2 minuti per permettere lo scioglimento della compressa.
3. Tenere la siringa con la punta rivolta verso l'alto e verificare che quest'ultima non si sia ostruita
4. Collegare la siringa alla sonda mantenendo la posizione di cui sopra.
5. Agitare la siringa e posizionarla con la punta rivolta verso il basso. Iniettare immediatamente nella sonda da 5 a 10 ml. Capovolgere la siringa dopo l'iniezione e agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta rivolta verso l'alto per evitare l'ostruzione della punta).
6. Girare la siringa con la punta rivolta verso il basso e iniettare immediatamente nella sonda altri 5-10 ml. Ripetere questa procedura fino a svuotare la siringa.
7. Riempire la siringa con 25 ml d'acqua e 5 ml d'aria e ripetere il punto 5 se necessario per eliminare qualsiasi residuo rimasto nella siringa. Per alcune sonde sono necessari 50 ml d'acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Torrent Pharma GmbH, Sudwestpark 50, 90449 Nurnberg, Germania

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

AIC n.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Giugno 2013