

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Accord 40 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 40 mg di Esomeprazolo (come sale sodico).

Eccipiente con effetti noti:

ogni flaconcino contiene < 1 mmol di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/infusione
Massa porosa o polvere di colore da bianca a biancastra.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Accord 40 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione è indicato negli adulti per:

- trattamento antisecretivo gastrico quando la somministrazione orale non è possibile, nei casi di:
 - malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) nei pazienti con esofagite e/o gravi sintomi di reflusso.
 - trattamento di ulcere gastriche associate a terapia con FANS.
 - prevenzione di ulcere gastriche o duodenali associate a terapia con FANS in pazienti a rischio.
- prevenzione delle recidive di sanguinamento successive a trattamento endoscopico per sanguinamento acuto da ulcere gastriche o duodenali.

Esomeprazolo Accord 40 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione è indicato nei bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 18 anni per:

- trattamento antisecretivo gastrico quando non è possibile la somministrazione orale, come:

- malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) nei pazienti con esofagite erosiva da reflusso e/o gravi sintomi di reflusso.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Trattamento antisecretivo gastrico quando non è possibile la somministrazione orale

I pazienti che non possono assumere il farmaco 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 una dose da 40 mg una volta al giorno. I pazienti trattati in modo sintomatico per malattia da reflusso devono essere trattati con una dose da 20 mg una volta al giorno.

Nel trattamento delle ulcere gastriche associate a terapia con FANS, la dose usuale è di 20 mg una volta al giorno. Per la prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a terapia con FANS, i pazienti a rischio devono essere trattati con una dose da 20 mg una volta al giorno.

Normalmente il trattamento endovenoso è di breve durata e il passaggio alla terapia orale deve avvenire appena possibile.

Prevenzione delle recidive di sanguinamento di ulcere gastriche e duodenali

Dopo la terapia endoscopica per sanguinamento acuto da ulcere gastriche o duodenali, somministrare 80 mg mediante infusione in bolo per 30 minuti, seguita da infusione endovenosa continua di 8 mg/h per 3 giorni (72 ore).

Il periodo di trattamento per via parenterale deve essere seguito da una terapia acido-soppressiva per via orale.

Popolazioni speciali

Danno renale

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è richiesto nessun aggiustamento della dose. In considerazione della limitata esperienza clinica, i pazienti con insufficienza renale grave devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE): nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con grave compromissione epatica non deve essere superata la dose giornaliera massima di 20 mg di Esomeprazolo Accord (vedere paragrafo 5.2).

Ulcere sanguinanti: nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con grave compromissione epatica, dopo la dose iniziale in bolo da 80 mg di Esomeprazolo Accord per infusione, può essere sufficiente una dose per infusione endovenosa continua da 4 mg/h per 71,5 ore (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun aggiustamento del dosaggio.

Modo di somministrazione

Per le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione 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 o metà della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Infusione

Dose da 40 mg

La soluzione ricostituita deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 10 - 30 minuti.

Dose da 20 mg

Metà della soluzione ricostituita deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 10 - 30 minuti. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

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).

Popolazione pediatrica

Posologia

Bambini e adolescenti di età compresa tra 1 e 18 anni

Trattamento antisecretivo gastrico quando non è possibile la somministrazione orale

I pazienti che non possono assumere il medicinale per via orale possono essere trattati per via parenterale una volta al giorno, come parte di un periodo di trattamento completo per MRGE (vedere le dosi nella tabella seguente).

Il trattamento per via endovenosa deve essere solitamente di breve durata e il passaggio al trattamento per via orale deve avvenire il più presto possibile.

Dosi raccomandate di esomeprazolo per via endovenosa

Fascia d'età	Trattamento dell'esofagite erosiva da reflusso	Trattamento sintomatico della MRGE
1-11 anni	Peso < 20 kg: 10 mg 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 le istruzioni sulla ricostituzione del medicinale prima della somministrazione 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 o metà della soluzione ricostituita (8 mg/ml) deve essere somministrata come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Dose da 10 mg

1,25 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 3 minuti. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Infusione

Dose da 40 mg

La soluzione ricostituita deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 10 - 30 minuti.

Dose da 20 mg

Metà della soluzione ricostituita deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 10 - 30 minuti. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

Dose da 10 mg

Un quarto della soluzione ricostituita deve essere somministrata mediante infusione endovenosa nell'arco di 10 - 30 minuti. La soluzione non utilizzata deve essere eliminata.

4.3 Controindicazioni

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

Esomeprazolo non deve essere usato contemporaneamente a nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di un qualsiasi sintomo di allarme (ad esempio, significativa non intenzionale perdita di peso, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e in caso di sospetta o confermata ulcera gastrica, è necessario escludere la natura maligna, in quanto il trattamento con esomeprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Infezioni gastrointestinali

Il trattamento con inibitori della pompa protonica può aumentare lievemente il rischio di infezioni gastrointestinali, quali *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento della vitamina B12

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

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori della pompa protonica (IPP) come l'esomeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Serie manifestazioni di ipomagnesiemia includono affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri 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 IPP e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o che assumono IPP con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Rischio di frattura

Gli inibitori della pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, principalmente nei pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della 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 di calcio.

Interazione con altri medicinali

La cosomministrazione di esomeprazolo con atazanavir non è raccomandata (vedere il 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 è un inibitore del CYP2C19. Quando si inizia o si termina il trattamento con esomeprazolo, deve essere considerata la possibile interazione con medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel e omeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. Come precauzione, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato.

Interferenza con test 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 pantoprazolo 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 Esomeprazolo Accord. 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 medicinale contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per dose, quindi è essenzialmente "privo di sodio"

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Inibitori delle proteasi

È stata segnalata un'interazione di omeprazolo con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica e i meccanismi che si celano dietro queste interazioni segnalate non sono sempre noti. Il pH gastrico aumentato 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 cosomministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha indotto una diminuzione sostanziale dell'esposizione ad atazanavir (diminuzione del 75% 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 ad atazanavir. La cosomministrazione di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha indotto una diminuzione del 30% circa dell'esposizione ad atazanavir in confronto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in monosomministrazione giornaliera senza omeprazolo (20 mg una volta al giorno). La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha diminuito AUC media, C_{max} e C_{min} di nelfinavir del 36-39% e AUC media, C_{max} e C_{min} del

metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75-92%. In considerazione degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4) e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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 a 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 ad amprenavir (con e senza ritonavir in concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione a lopinavir (con ritonavir in concomitanza).

Metotressato

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

Tacrolimus

È stato segnalato che la somministrazione concomitante di esomeprazolo aumenta i livelli sierici di tacrolimus. Deve essere effettuato un controllo rafforzato delle concentrazioni di tacrolimus e della funzionalità renale (clearance della creatinina), e, se necessario, deve essere regolato il dosaggio di tacrolimus.

Medicinali con assorbimento pH-dipendente

La soppressione dell'acidità gastrica correlata al trattamento con esomeprazolo e con altri IPP può diminuire o aumentare l'assorbimento di prodotti medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di medicinali come 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 della digossina del 10% (fino al 30% in due soggetti su dieci). La tossicità da digossina è stata segnalata raramente. Tuttavia, si deve usare cautela quando l'esomeprazolo viene somministrato a dosi elevate nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico del medicinale digossina deve quindi essere rafforzato.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima coinvolto nella sua metabolizzazione. Di conseguenza, quando l'esomeprazolo viene associato a medicinali 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. Non sono stati condotti studi di interazione in vivo ad alte dosi in regime endovenoso (80 mg + 8 mg/h). L'effetto di esomeprazolo sui medicinali metabolizzati dal CYP2C19 può essere più pronunciato nel corso di questo regime, ed i pazienti devono essere strettamente monitorati per gli effetti avversi durante il periodo di 3 giorni di trattamento per via endovenosa.

Diazepam

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

Fenitoina

La somministrazione concomitante per via orale di 40 mg di esomeprazolo e fenitoina ha indotto un aumento del 13% dei livelli plasmatici minimi di fenitoina nei pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina all'inizio o alla sospensione del trattamento con esomeprazolo.

Voriconazolo

L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato la C_{max} e l'AUC di voriconazolo (un substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

Cilostazolo

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

Cisapride

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo e cisapride ha portato a un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica della cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride da sola, non è ulteriormente prolungato quando cisapride è somministrata in combinazione con esomeprazolo.

Warfarin

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

Clopidogrel

I risultati ottenuti da studi su soggetti sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/ farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg / dose di mantenimento 75 mg al giorno) ed esomeprazolo (40 mg per via orale al giorno), che ha indotto una diminuzione media del 40% dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel ed una diminuzione media del 14% dell'inibizione massima (ADP-indotta) dell'aggregazione piastrinica.

Uno studio su soggetti sani ha mostrato che l'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel è diminuita quasi del 40% quando clopidogrel è stato somministrato in concomitanza con una associazione a dose fissa di esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg rispetto alla

monosomministrazione di clopidogrel. Tuttavia, in questi soggetti, il livello massimo di inibizione (ADP-indotta) dell'aggregazione piastrinica è risultato lo stesso nei gruppi trattati con clopidogrel e con clopidogrel + l'associazione (esomeprazolo + ASA).

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

Medicinali con interazioni non clinicamente rilevanti

Amoxicillina o chinidina

Esomeprazolo ha dimostrato di non avere alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

Naproxene o rofecoxib

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

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo

Medicinali che inibiscono il CYP2C19 e/o il CYP3A4

L'esomeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante per via orale di esomeprazolo e di un inibitore del CYP3A4, la claritromicina (500 mg b.i.d.), ha determinato un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può indurre a un'esposizione all'esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, ha aumentato del 280% i valori dell'AUC_τ dell'omeprazolo. In entrambe queste situazioni non è di norma richiesto un aggiustamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia, un adattamento del dosaggio deve essere preso in considerazione nei pazienti con grave compromissione epatica e qualora fosse indicato il trattamento a lungo termine.

Medicinali che inducono il CYP2C19 e/o il CYP3A4

I medicinali noti per indurre il CYP2C19 o il CYP3A4 o entrambi (come rifampicina ed Erba di San Giovanni) possono causare una diminuzione dei livelli sierici dell'esomeprazolo attraverso l'aumento del suo metabolismo.

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati clinici sull'esposizione in gravidanza di esomeprazolo sono insufficienti. I dati di studi epidemiologici con miscela racemica di omeprazolo su un numero più grande di esposizioni in gravidanza indicano che non ci sono né malformazioni né effetti fetotossici. Gli studi condotti sugli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo

sviluppo embrio–fetale. Gli studi sugli animali condotti con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, sul parto o sullo sviluppo postnatale. La prescrizione di esomeprazolo a donne in gravidanza deve avvenire con cautela.

La moderata quantità di dati su donne in gravidanza (300-1.000 esiti di gravidanza) indica l'assenza di malformazioni o di tossicità feto/neonatale di esomeprazolo.

Studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo sia secreto nel latte materno umano. Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati/infanti. Esomeprazolo non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

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

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

Esomeprazolo ha una minore influenza sulla capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Sono state segnalate reazioni avverse come capogiri (non comune) e visione offuscata (non comune) (vedere paragrafo 4.8). Se si verificano i pazienti non devono guidare veicoli o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Mal di testa, dolori addominali, diarrea e nausea sono le reazioni avverse che sono state più comunemente segnalate negli studi clinici (e nell'utilizzo post-marketing). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per diverse formulazioni, indicazioni di trattamento, gruppi di età e popolazioni di pazienti. Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose.

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante il programma di 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 (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, ad es. 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 a ipocalcemia. L'ipomagnesiemia può essere associate anche a ipokaliemia.

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: alterazione del gusto.

Patologie dell'occhio

Non comune: visione annebbiata.

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.

Non nota: colite microscopica.

Patologie epatobiliari

Non comune: innalzamento dei valori degli enzimi epatici.

Raro: epatite con o senza ittero.

Molto raro: insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica preesistente.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: reazioni nel sito di somministrazione*.

Non comune: dermatite, prurito, eruzione cutanea, orticaria.

Raro: alopecia, fotosensibilità.

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

Non nota: Lupus eritematoso cutaneo (vedere 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.

*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

E' stato condotto uno studio randomizzato, in aperto, multinazionale per valutare la farmacocinetica di dosi ripetute di esomeprazolo somministrate per via endovenosa per 4 giorni una volta al giorno in pazienti pediatriche di età compresa tra 0 e 18 anni (vedere paragrafo 5.2). Un totale di 57 pazienti (8 bambini nel gruppo di età 1-5 anni) sono stati inclusi per la valutazione di sicurezza. I risultati di sicurezza sono coerenti con il noto profilo di sicurezza dell'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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale, al momento, è molto limitata. I sintomi descritti in relazione ad una dose orale di 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. La somministrazione di dosi orali singole da 80 mg di esomeprazolo e di dosi endovenose da 308 mg di esomeprazolo in 24 ore non ha provocato conseguenze.

Non è noto un antidoto specifico. L'esomeprazolo si lega ampiamente con le proteine plasmatiche e non è quindi prontamente dializzabile. Come in ogni caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e si dovrà ricorrere a misure generali di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida, inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02B C05

L'esomeprazolo è l'isomero S dell'omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica attraverso uno specifico meccanismo d'azione mirato. È un inibitore specifico della pompa acida nella cellula parietale. Sia l'isomero R che l'isomero S dell'omeprazolo hanno attività farmacodinamica simile.

Meccanismo di azione

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

Effetti farmacodinamici

Dopo 5 giorni di somministrazione orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 per un tempo medio rispettivamente di 13 e 17 ore su un periodo di 24 ore in pazienti sintomatici affetti da MRGE. L'effetto osservato è simile indipendentemente dalla somministrazione orale o endovenosa di esomeprazolo.

Usando l'AUC come parametro surrogato della concentrazione plasmatica, è stata dimostrata una correlazione tra inibizione della secrezione acida ed esposizione al farmaco dopo somministrazione orale di esomeprazolo.

Durante la somministrazione endovenosa di 80 mg di esomeprazolo mediante 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 11-13 ore su 24 ore.

La guarigione dell'esofagite da reflusso con esomeprazolo 40 mg viene raggiunta in circa il 78% dei pazienti dopo 4 settimane e nel 93% dei pazienti dopo 8 settimane di trattamento orale.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, i pazienti con sanguinamento di ulcera peptica confermato per via endoscopica e classificato come Forrest Ia, Ib, IIa ovvero IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati per ricevere esomeprazolo soluzione per infusione (n=375) o placebo (n=389). In seguito all'emostasi endoscopica, i pazienti hanno ricevuto 80 mg di esomeprazolo per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti seguiti da infusione continua di 8 mg/ora o placebo per 72 ore. Dopo le prime 72 ore, tutti i pazienti hanno ricevuto in aperto 40 mg di esomeprazolo per via orale per 27 giorni per la soppressione acida. La recidiva di sanguinamento è comparsa entro 3 giorni nel 5,9% dei pazienti del gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al 10,3% dei pazienti del gruppo placebo. Trenta giorni dopo il trattamento, la recidiva di sanguinamento è comparsa nel 7,7% dei pazienti del gruppo trattato con esomeprazolo e nel 13,6% dei pazienti del gruppo trattato con placebo.

Durante il trattamento con farmaci antisecretori è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di gastrina in risposta alla diminuita secrezione acida. Anche la Cromogranina (CgA)

aumenta per la diminuita acidità gastrica. L'aumento del livello di CgA può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini.

Dati di letteratura indicano che il trattamento con l'inibitore della pompa protonica deve essere interrotto tra i 5 giorni e le 2 settimane prima dell'inizio delle misurazioni di CgA. Ciò per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere elevati in modo spurio a seguito del trattamento con inibitori della pompa protonica (PPI), di rientrare nell'intervallo di riferimento.

Un aumento del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrinemia, è stato osservato sia nei bambini che negli adulti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati sono considerati di non rilevanza clinica.

Durante il trattamento orale a lungo termine con medicinali antisecretori, è stato osservato un aumento della frequenza di cisti ghiandolari gastriche. Tali variazioni 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 mezzo, compresi gli inibitori della pompa protonica, innalza la carica batterica gastrica composta da batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* e, nei pazienti ospedalizzati, forse anche da *Clostridium difficile*.

Popolazione pediatrica

In uno studio controllato verso placebo (98 pazienti, età 1-11 mesi) sono state valutate l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con segni e sintomi di MRGE. L'esomeprazolo alla dose di 1 mg/kg è stato somministrato una volta al giorno per via orale per 2 settimane (fase in aperto) e 80 pazienti sono stati inclusi nello studio per ulteriori 4 settimane (fase in doppio cieco, di ritiro dal trattamento). Non è stata osservata alcuna differenza significativa tra esomeprazolo e placebo per l'endpoint primario - tempo all'interruzione del trattamento - dovuto ad un peggioramento dei sintomi.

In uno studio controllato verso placebo (52 pazienti, età < 1 mese) sono state valutate l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con sintomi di MRGE. L'esomeprazolo alla dose di 0,5 mg/kg è stato somministrato una volta al giorno per via orale per un minimo di 10 giorni. Non è stata riscontrata alcuna differenza significativa tra esomeprazolo e placebo nell'endpoint primario - variazione rispetto al basale del numero di volte in cui sono comparsi i sintomi di MRGE.

I risultati degli studi pediatrici mostrano inoltre che 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg di esomeprazolo nei bambini rispettivamente di età < 1 mese e di età compresa tra 1 e 11 mesi hanno ridotto la percentuale media del tempo con valori di pH intraesofagea < 4.

Il profilo di sicurezza è sembrato essere simile a quello degli adulti.

In uno studio in pazienti pediatriche con MRGE (da < 1 anno a 17 anni) in trattamento a lungo termine con IPP, il 61% dei bambini ha sviluppato un minor grado di iperplasia delle cellule ECL, senza alcuna rilevanza clinica nota e senza 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% dell'esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

La clearance plasmatica totale è di circa 17 l/h dopo dose singola e circa 9 l/h dopo somministrazione ripetuta. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1,3 ore dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno.

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

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

Linearità/non-linearità

L'esposizione totale (AUC) aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e si traduce in una relazione non lineare dose-AUC dopo somministrazione ripetuta. Questa dipendenza da tempo e dose è dovuta ad una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica, probabilmente causata dall'inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte di esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone.

Il picco di concentrazione plasmatica media, a seguito della somministrazione ripetuta di iniezioni endovenose di esomeprazolo 40 mg, è di circa 13,6 micromol/l. Il picco di concentrazione plasmatica media, dopo una dose orale corrispondente, è di circa 4,6 micromol/l. Un aumento minore (circa del 30%) può essere osservato nell'esposizione totale dopo la somministrazione endovenosa rispetto alla somministrazione orale. Vi è 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.

Popolazioni speciali di pazienti

Metabolizzatori deboli

Approssimativamente il 2,9±1,5% della popolazione ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19 ed è denominata "lenti metabolizzatori". 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 lenti metabolizzatori rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (rapidi metabolizzatori). 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.

Genere

Dopo somministrazione singola orale di una dose di 40 mg di esomeprazolo, l'esposizione totale media è di circa il 30% superiore nelle femmine rispetto ai maschi. Dopo somministrazione singola giornaliera ripetuta non si è osservata alcuna differenza tra i generi. Simili differenze sono state osservate per la somministrazione endovenosa di esomeprazolo. Questi risultati non hanno alcuna implicazione sulla posologia dell'esomeprazolo.

Compromissione epatica

Il metabolismo dell'esomeprazolo nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata può essere compromesso. La velocità di metabolizzazione si riduce nei pazienti con grave disfunzione epatica e ciò determina un raddoppio del valore di esposizione totale dell'esomeprazolo. Pertanto, nei pazienti affetti da MRGE con gravi disfunzioni non si deve superare la dose massima di 20 mg. Per pazienti con ulcere sanguinanti e grave compromissione epatica, dopo una dose bolo iniziale di 80 mg, può essere sufficiente continuare il trattamento con la dose massima di 4 mg/h per 71,5 ore per infusione endovenosa continua. L'esomeprazolo o i suoi maggiori metaboliti non mostrano tendenza ad accumularsi dopo monosomministrazione giornaliera.

Danno renale

Non sono stati condotti studi in pazienti con funzione renale ridotta. Poiché il rene è responsabile della secrezione 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 ridotta funzione renale.

Anziani

Il metabolismo di esomeprazolo non risulta significativamente modificato nei soggetti anziani (71-80 anni).

Popolazione pediatrica

In uno studio randomizzato, in aperto, multinazionale a dosi ripetute, l'esomeprazolo è stato somministrato come iniezione singola giornaliera di 3 minuti per 4 giorni. Lo studio comprendeva un totale di 59 pazienti pediatriche di età compresa tra 0 e 18 anni, di cui 50 pazienti (7 bambini della fascia di età compresa tra 1 e 5 anni) hanno completato lo studio e sono stati valutati riguardo la farmacocinetica dell'esomeprazolo.

La tabella seguente descrive l'esposizione sistemica all'esomeprazolo dopo la somministrazione endovenosa sotto forma di iniezione in 3 minuti nei pazienti pediatriche e in soggetti adulti sani. I valori della tabella sono medie geometriche (range). La dose da 20 mg per gli adulti è stata somministrata in infusione di 30 minuti. Il valore di $C_{ss, max}$ è stato

misurato 5 minuti dopo la somministrazione in tutti i gruppi di pazienti pediatrici, 7 minuti dopo la somministrazione negli adulti che avevano ricevuto la dose da 40 mg, e al termine dell'infusione negli adulti che avevano ricevuto la dose da 20 mg.

Fascia di età	Gruppo di dose	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 mesi*	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	10mg (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 della fascia di età da 0 a 1 mese è stato definito paziente con età corretta di ≥ 32 settimane complete e < 44 settimane complete, dove l'età corretta corrisponde alla somma dell'età gestazionale e l'età dopo la nascita in settimane complete. Un paziente della fascia di età da 1 a 11 mesi aveva un'età corretta di ≥ 44 settimane complete.

** Due pazienti esclusi, 1 molto probabilmente metabolizzatore lento del CYP2C19 e 1 in trattamento concomitante con un inibitore del CYP3A4.

Le previsioni basate su modelli indicano che i valori di $C_{ss,max}$ dopo la somministrazione endovenosa di esomeprazolo mediante infusioni in 10, 20 e 30 minuti si ridurranno in media rispettivamente del 37%–49%, 54%–66% e 61%–72%, in tutte le fasce di età e di dose rispetto a quando la dose viene somministrata mediante iniezione in 3 minuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi speciali per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Gli studi di cancerogenesi nel ratto trattato per via orale con la miscela racemica hanno evidenziato iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Questi effetti gastrici sono il risultato di un'elevata e pronunciata ipergastrinemia secondaria ridotta produzione di acido gastrico e sono stati osservati nel ratto dopo trattamento a lungo termine con gli inibitori della

secrezione acida gastrica. Nel programma non-clinico per esomeprazolo formulazione endovenosa non ci sono state evidenze di irritazione vasale, ma è stata osservata una leggera reazione infiammatoria del tessuto a livello del sito di iniezione dopo iniezione sottocutanea (paravenosa) (vedere paragrafo 4.8).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio edetato
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto: 2 anni

Validità dopo ricostituzione

La stabilità chimica e fisica della soluzione ricostituita è stata dimostrata per 12 ore a 25° C. Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore è responsabile dei tempi di conservazione delle condizioni prima dell'uso, che non devono di norma superare 12 ore a 2–8° C, a meno che il prodotto non sia stato ricostituito in condizioni controllate e validate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce. I flaconcini possono tuttavia essere conservati nelle normali condizioni di luce interna al di fuori della scatola fino a 24 ore. Non conservare a temperatura superiore a 25°C.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino da 6 ml in vetro trasparente di tipo I Ph. Eur chiuso con tappo in gomma bromobutilica grigia e sigillo in alluminio viola flip-off.

Formato delle confezioni:

- 1 x 1 flaconcino
- 1 x 10 flaconcini
- 1 x 50 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 per verificare la presenza di particelle in sospensione e scoloramento. Utilizzare esclusivamente le soluzioni che si presentano limpide. Solo per uso singolo.

Qualora non fosse necessario l'intero contenuto ricostituito del flaconcino, smaltire l'eventuale soluzione non utilizzata in conformità alla normativa locale vigente.

Iniezione da 40 mg

La soluzione iniettabile (8 mg/ml) si prepara aggiungendo 5 ml di cloruro di sodio 0,9% per uso endovenoso al flaconcino contenente 40 mg di esomeprazolo.

La soluzione iniettabile così ricostituita si presenta limpida e da incolore a giallo molto pallido.

Infusione da 40 mg

La soluzione per infusione si prepara sciogliendo il contenuto di un flaconcino contenente 40 mg di esomeprazolo in 100 ml di cloruro di sodio 0,9% per uso endovenoso.

Infusione da 80 mg

La soluzione per infusione si prepara sciogliendo il contenuto di due flaconcini di esomeprazolo 40 mg in 100 ml di cloruro di sodio 0,9% per uso endovenoso.

La soluzione per infusione così ricostituita si presenta limpida e da incolore a giallo molto pallido.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Accord Healthcare Limited,
Sage House,
319 Pinner Road,
North Harrow,
Middlesex, HA1 4HF,
Regno Unito

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

043002017 - "40 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 1 flaconcino in vetro

043002029 - "40 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 10 flaconcini in vetro

043002031 - "40 mg polvere per soluzione iniettabile/infusione" 50 flaconcini in vetro

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 1 Luglio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco