RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DI PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo SUN 40 mg polvere per soluzione iniettabile/per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene esomeprazolo 40 mg (come sale sodico).

Eccipiente con effetti noti
Sodio. Ogni flaconcino contiene < 1 mmol di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione iniettabile/per infusione

Povere liofilizzata bianca-biancastra

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

- il trattamento antisecretivo gastrico, quando la somministrazione orale non è possibile, come nei casi di:
  - malattia da reflusso gastroesofageo 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 di risanguinamento successivo a endoscopia terapeutica per ulcere gastriche o duodenali con sanguinamento acuto.

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

- Il trattamento antisecretivo gastrico, quando la somministrazione orale non è possibile, come nei casi di:
  - 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

<u>Posologia</u>

Adulti
Trattamento antisecretivo 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 20-40 mg una volta al giorno. I pazienti con esofagite da reflusso devono essere trattati con 40 mg una volta

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

al giorno. I pazienti trattati in modo sintomatico per malattia da reflusso devono essere trattati con 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.

Normalmente il trattamento endovenoso è di breve durata e il passaggio al trattamento per via orale deve avvenire al più presto possibile

Prevenzione di risanguinamento delle ulcere gastriche e duodenali
Dopo endoscopia terapeutica per ulcere gastriche o duodenali con sanguinamento acuto, 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 una 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
La soluzione ricostituita deve essere somministrata come iniezione endovenosa di 5 ml (8 mg/ml) della durata di almeno 3 minuti.

Dose da 20 mg
2,5 ml della soluzione ricostituita devono essere somministrati come iniezione endovenosa della durata di almeno 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 8 mg/h. Vedere paragrafo 6.3 per la validità della soluzione ricostituita).

Popolazioni speciali

Pazienti con funzionalità renale compromessa
Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non sono necessari adattamenti di dosaggio. A causa della limitata esperienza clinica in pazienti con grave insufficienza renale questi pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2.).

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con funzionalità epatica compromessa
Malattia da reflusso gastroesofageo MRGE: Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto nessun aggiustamento della dose. Nei pazienti con grave compromissione epatica non deve essere superata la dose massima giornaliera di 20 mg di Esomeprazolo SUN (vedere paragrafo 5.2.).

Ulcere sanguinanti: Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto nessun aggiustamento della dose. Nei pazienti con grave compromissione epatica, dopo una dose iniziale in bolo di 80 mg di Esomeprazolo SUN 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 aggiustameti della dose.

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 oraledeve avvenire il più presto possibile.

Dosi raccomandate di esomeprazolo per via endovenosa

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

Modo di somministrazione
Per la preparazione della soluzione ricostituita, vedere paragrafo 6.6.

Iniezione
Dose da 40 mg
Somministrare per iniezione endovenosa 5 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) per almeno 3 minuti.

Dose da 20 mg
Somministrare per iniezione endovenosa 2,5 ml o metà della soluzione ricostituita (8 mg/ml) per almeno 3 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Dose da 10 mg
Somministrare per iniezione endovenosa 1,25 ml della soluzione ricostituita (8 mg/ml) per almeno 3 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Infusione
Dose da 40 mg
Somministrare la soluzione ricostituita mediante infusione endovenosa per 10-30 minuti.

Dose da 20 mg
Somministrare metà della soluzione ricostituita mediante infusione endovenosa per 10-30 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

Dose da 10 mg

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Somministrare un quarto della soluzione ricostituita mediante infusione endovenosa per 10-30 minuti. La soluzione inutilizzata deve essere gettata.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o verso altri sostituti benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo 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.

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

Assorbimento della vitamina B12
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.

Ipomagnesiemia
È 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. Si possono manifestare gravi sintomi di ipomagnesiemia come stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, copogiri e aritmia ventricolare, ma essi possono iniziare in maniera insidiosa 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 la 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 che assumono PPI insieme a digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

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. 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.

Rischio complessivo di frattura
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 potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Combinazione con altri medicinali
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 giudicata inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico in associazione ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; la dose di esomeprazolo non deve superare i 20 mg.

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. All'inizio o alla fine del trattamento con esomeprazolo deve essere considerata la potenziale interazione con farmaci metabolizzati dal CYP2C19. 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.

Interferenza con gli esami di laboratorio
Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con esomeprazolo 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.

Questo medicinale contiene 0,74 mmol (o 17 mg) di sodio per dose giornaliera massima di esomeprazolo, cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Influenza dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Inibitori della proteasi
Sono state segnalate interazioni di omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica ed i meccanismi di tali interazioni non sono sempre noti. Un aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono attraverso inibizione del CYP2C19.

È stata 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 una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg nei volontari sani ha determinato una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% dell'AUC, C_{max} e C_{min}). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg qd) 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%. La co-soministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4) e la co-soministrazione di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3) a causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo.

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-soministrazione ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Tacrolimus
E' stato riportato che i livelli sierici di tacrolimus aumentano se somministrato insieme ad esomeprazolo. Si deve eseguire un monitoraggio rinforzato delle concentrazioni di tacrolimus e della funzionalità renale (clearance della creatinina), e, nel caso sia necessario, si deve aggiustare il dosaggio di tacrolimus.

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 aumento la biodisponibilità per la digossina del 10% (fino al 30% in due soggetti su dieci). É 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.

Farmaci metabolizzati dal CYP2C19
L'esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Di conseguenza, quando esomeprazolo viene associato a farmaci metabolizzati dal CYP2C19, quali diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci possono aumentare e può essere necessaria una riduzione della dose. Non sono stati condotti studi di interazione in vivo con il dosaggio più alto di regime endovenoso (80 mg + 8 mg / h). L'effetto di esomeprazolo sui medicinali metabolizzati dal CYP2C19 potrebbe essere più pronunciato nel corso di questo regime, ed i pazienti devono essere strettamente monitorati per effetti avversi, durante il periodo di trattamento endovenosa di 3 giorni.

Diazepam
La somministrazione concomitante per via orale di 30 mg di esomeprazolo è risultata in una riduzione del 45% della clearance del diazepam substrato del CYP2C19.

Fenitoina
La somministrazione concomitante per via orale di 40 mg di esomeprazolo e fenitoina è risultata in un aumento del 13% dei livelli plasmatici 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/die) ha aumentato la C_{max} e l'AUC_{τ} del voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e 41%.

Cilostazolo
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 del 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e del 69% rispettivamente.

Cisapride
Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di esomeprazolo 40 mg e cisapride promuove un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e in un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma non un aumento significativo dei picci 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.

Warfarin
La somministrazione orale concomitante di 40 mg di esomeprazolo in pazienti trattati con warfarin in uno studio clinico ha dimostrato che i tempi di coagulazione erano all'interno del range accettato. Tuttavia, nel periodo successivo alla commercializzazione di esomeprazolo per uso orale, alcuni casi isolati di elevati

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

valori di INR clinicamente significativi sono stati riportati durante il trattamento concomitante. Si raccomanda il monitoraggio dei pazienti all'inizio e alla sospensione del trattamento concomitante con esomeprazolo e 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 p.o. al giorno), risultante in una diminuzione media del 40% dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel ed in 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 viene somministrato in concomitanza con una dose fissa della combinazione esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg rispetto a quando somministrato da solo. Tuttavia, in questi soggetti, il livello massimo d'inibizione (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica è stata la stessa nei gruppi trattati con clopidogrel e con clopidogrel + combinazione (esomeprazolo + ASA).

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

Medicinali senza alcuna interazione clinicamente rilevante studiati
Amoxicillina o chinidina
E' stato dimostrato che l'esomeprazolo non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

Naprossene o con rofecoxib
Non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti negli studi a breve termine in cui è stata valutata la somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib.

Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo
Farmaci che inibiscono CYP2C19 e / o CYP3A4
Esomeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante per via orale di esomeprazolo ed un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.), è risultata in un raddoppio dell'esposizione (AUC) a esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può risultare in un'esposizione dell'esomeprazolo più che raddoppiata. Voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, ha aumentato del 280% i valori di AUC_{τ} di omeprazolo. In entrambe queste situazioni non è di norma richiesto un aggiustamento della dose. Tuttavia, un aggiustamento della dose deve essere preso in considerazione nei pazienti con grave compromissione epatica e qualora fosse indicato il trattamento a lungo termine.

Farmaci che inducono CYP2C19 e / o CYP3A4
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.

Popolazione pediatrica
Gli studi di interazione sono stati eseguiti solo negli adulti

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
Per esomeprazolo i dati clinici sull'esposizione in gravidanza sono insufficienti. Con omeprazolo, miscela racemica, non sono state osservate malformazioni o effetti feto tossici negli studi epidemiologici condotti su un vasto numero di donne in gravidanza. Studi condotti negli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti a carico dello sviluppo embriofetale. Studi condotti negli animali con la miscela

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, parto o sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco a donne in gravidanza deve avvenire con cautela.

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) ha indicato nessuna malformazione o tossicità fetale / neonatale di esomeprazolo.

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

Allattamento
Non è noto se esomeprazolo sia escreto nel latte materno, non ci sono sufficienti informazioni sull'effetto dell'esomeprazolo sui neonati/infanti. Esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità
Studi condotti sugli animali con la miscela racemica di omeprazolo, somministrato per via orale, non hanno evidenziato effetti sulla fertilità.

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

Esomeprazolo ha un'influenza minima sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sono state segnalate reazioni avverse, quali capogiri (non comune) e offuscamento della vista (non comune) (vedere paragrafo 4.8). Se affetti, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza
Mal di testa, dolori addominali, diarrea e nausea sono tra quelle reazioni avverse che sono state più comunemente riportate negli studi clinici (e anche dall'utilizzo dopo la commercializzazione). 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.

Tabella delle reazioni avverse
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 ≥1/10, Comune ≥1/100, <1/10; Non comune ≥1/1000, <1/100; Raro ≥1/10000, <1/1000; Molto raro <1/10000, non nota - la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili.

Classificazione per sistemi e organi	**Frequenza**	**Effetto indesiderato**
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 essere anche associata ad ipopotassiemia.
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

	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	Visione offuscata
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, 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 subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
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; in alcuni pazienti è stata riportata in concomitanza insufficienza renale.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministra-zione	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, sspecialmente 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 la valutazione della farmacocinetica di dosi ripetute di esomeprazolo somministrate per via endovenosa per 4 giorni una volta al giorno in pazienti pediatrici di età compresa tra 0 e 18 anni (vedere paragrafo 5.2). Un totale di 57 pazienti (8 bambini nel

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 di esomeprazolo; 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 sito web: www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa

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 generali misure di supporto.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per disturbi correlati all'acidità, inibitori della pompa protonica, Codice ATC: A02B C05

Esomeprazolo è l'isomero S di omeprazolo e riduce la secrezione dell'acido gastrico attraverso uno specifico meccanismo d'azione. E' un inibitore specifico della pompa acida nella cellula parietale. Sia l'isomero R che l'isomero S dell'omeprazolo hanno attività farmacodinamica simile.

Meccanismo d'azione
Esomeprazolo è una base debole e viene concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente altamente acidico dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H^+K^+-ATPase – la pompa acida e inibisce sia la secrezione acida basale che stimolata.

Effetti farmacodinamici
Dopo 5 giorni di somministrazione orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo il pH intragastricoè stato 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 dal fatto che l'esomeprazolo sia somministrato per via orale o endovenosa.

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 11-13 ore su 24.

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, controllato versus placebo, in doppio cieco, pazienti con ulcera peptica sanguinante, endoscopicamente confermata, caracterizzata 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 o con 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa in bolo per 30 minuti, seguiti da infusione continua di 8 mg/ora o con placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti sono stati trattati in aperto con

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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 del 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.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

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

Un aumento 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 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 ridotta acidità gastrica dovuta a qualsiasi fattore, inclusi gli inibitori della pompa protonica, aumenta la conta gastrica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può aumentare lievemente il rischio di infezioni gastrointestinali, quali *Salmonella* e *Campylobacter* e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati.

Popolazione pediatrica
In uno studio controllato con placebo (98 pazienti, età 1-11 mesi) sono state valutate l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con segni e sintomi di MRGE. Esomeprazolo 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 sospensione del trattamento). Non si è avuta 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 con placebo (52 pazienti, età < 1 mese) sono state valutate l'efficacia e la sicurezza nei pazienti con sintomi di MRGE. Esomeprazolo 0,5 mg/kg è stato somministrato una volta al giorno per via orale per almeno 10 giorni. Non si è avuta alcuna differenza significativa tra esomeprazolo e placebo nell'endpoint primario – alterazione rispetto al basale delle volte in cui sono comparsi i sintomi di MRGE.

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 valore di pH intraesofagea < 4.
Il profilo di sicurezza è sembrato essere simile a quello degli adulti

In uno studio in pazienti pediatrici 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.

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

Biotrasformazione
L'esomeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo dell'esomeprazolo è dipendente dal CYP2C19 polimorfico, responsabile della formazione degli idrossi- e dismetil 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.

Eliminazione
I parametri sotto riportati riflettono principalmente la farmacocinetiche negli individui rapidi metabolizzatori forniti di un enzima CYP2C19 funzionale.

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.

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

I maggiori metaboliti di esomeprazolo non influiscono sulla secrezione acida gastrica. Circa l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene secreta come metabolita nelle urine, la parte rimanente nelle feci. Meno dell'1% del farmaco parente viene riscontrato nelle urine.

Linearità/Non linearità
L'esposizione totale (AUC) aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose dipendente e risulta in una relazione non lineare dose-AUC dopo somministrazioni ripetute. Questa tempo- e dose-dipendenza sono dovute ad una diminuzione del metabolismo di primo passaggio ed alla clearance sistemica probabilmente causata dall'inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfonato.

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 più leggero (circa del 30%) può essere osservato nell'esposizione totale dopo la somministrazione endovenosa rispetto alla somministrazione orale.
È stato osservato un aumento in relazione lineare alla dose nell'esposizione totale dopo somministrazione endovenosa di esomeprazolo per infusione 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 lenti
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 funzionale (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.

Genere
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 somministrazione giornaliera ripetuta non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi. Differenze simili sono state osservate con la somministrazione endovenosa di esomeprazolo. Questo osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

Compromissione epatica

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

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 gastoesofageo 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, 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.

Danno renale
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 compromessa.

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

Popolazione in età pediatrica
In uno studio randomizzato, aperto, multinazionale a dosi ripetute esomeprazolo è stato somministrato come iniezione giornaliera di 3 minuti per 4 giorni. Lo studio comprendeva un totale di 59 pazienti pediatrici di età inclusa tra 0 e 18 anni, 50 dei quali (7 bambini del gruppo di età compreso tra 1 e 5 anni) hanno completato lo studio e sono stati valutati riguardo la farmacocinetica di esomeprazolo.

La tabella seguente descrive l'esposizione sistemica a esomeprazolo dopo la somministrazione endovenosa sotto forma di iniezione in 3 minuti nei pazienti pediatrici 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.

Gruppo di età	**Gruppo di dose**	**AUC (µmol*h/l)**	**$C_{ss,max}$ (µmol/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	10 mg (n=8)	6,9 (3,5-10,9)	5,6 (3,1-13,2)
	20 mg (n=8) 20 mg (n=6)**	14,4 (7,2-42,3) 10,1 (7,2-13,7)	8,8 (3,4-29,4) 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)

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

* Un paziente del gruppo 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 del gruppo di età da 1 a 11 mesi aveva un'età corretta di ≥44 settimane complete.
** Due pazienti esclusi, 1 molto probabilmente scarso metabolizzatore del CYP2C19 e 1 in trattamento concomitante con un inibitore del CYP3A4.

Le predizioni basate sul modello indicano che i valori di $C_{ss,max}$ dopo somministrazione endovenosa di esomeprazolo mediante infusione in 10, 20 e 30 minuti si ridurranno in media rispettivamente del 37%-49%, 54%-66% e 61%-72%, attraverso tutti i gruppi di età e dose rispetto a quando la somministrazione avviene mediante iniezione in 3 minuti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, 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:
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

Disodio edetato
Sodio idrossido (per aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, eccetto quelli elencati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

18 mesi

<u>Validità dopo ricostituzione</u>
La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore 30°C. Dal punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente. Se il prodotto non viene utilizzato immediatamente, l'utilizzatore sarà responsabile dei tempi di conservazione in uso e delle condizioni precedenti l'uso, che non saranno di norma superiori a 24 ore a 2-8°C, a meno che il prodotto non sia stato ricostituito in condizioni controllate di asepsi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

6.5 **Natura e contenuto del contenitore**

Flaconcino da 5 ml in vetro tubulare di tipo I incolore con tappo grigio in gomma e sigillo grigio rimovibile in alluminio.

Confezioni: 1 flaconcino, 1x10 flaconcini.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Prima della somministrazione, controllare visivamente la soluzione ricostituita per la presenza di particelle e scoloramento. Usare solo soluzioni trasparenti. Il pH della soluzione è compreso tra 9.00 e 11.00. L'osmolalità è compresa tra 300 e 350 mOsm. Unicamente monouso.

Qualora non fosse necessario l'intero contenuto ricostituito del flaconcino, smaltire l'eventuale soluzione non utilizzata secondo le disposizioni locali.

Iniezione da 40 mg
Preparare la soluzione per iniezione (8 mg/ml) aggiungendo 5 ml di sodio cloruro 0,9% per uso endovenoso al flaconcino di esomeprazolo da 40 mg.

La soluzione ricostituita per iniezione è trasparente e da incolore a giallo molto chiaro.

Infusione da 40 mg
Preparare la soluzione per infusione sciogliendo il contenuto di un flaconcino di esomeprazolo 40 mg in 100 ml di sodio cloruro 0,9% per uso endovenoso.

La soluzione ricostituita per infusione è trasparente e da incolore a giallo molto chiaro.

Infusione da 80 mg
Preparare la soluzione per infusione sciogliendo il contenuto di due flaconcini di esomeprazolo 40 mg in 100 ml di sodio cloruro 0,9% per uso endovenoso.

La soluzione ricostituita per infusione è trasparente e da incolore a giallo molto chiaro.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sun Pharmaceutical Industries Europe B.V.
Polarisavenue 87
2132 JH Hoofddorp
Paesi Bassi

8. NUMERO/I DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

"40 mg polvere per soluzione iniettabile/per infusione" 1 flaconcino 5 ml – 040438018
"40 mg polvere per soluzione iniettabile/per infusione" 10 flaconcini 5 ml – 040438020

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 marzo 2012
Data del rinnovo più recente: 19 novembre 2014

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 30/01/2019

Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).