

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESOMENAR 20 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene non più di 5,65 mg di saccarosio.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

Formattato: Non Evidenziato

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ESOMENAR è indicato negli adulti per il trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è di 20 mg di esomeprazolo (una compressa) al giorno.

Potrebbe essere necessario assumere le compresse per 2-3 giorni consecutivi per ottenere il miglioramento dei sintomi. La durata del trattamento è fino a 2 settimane. Una volta ottenuta la completa scomparsa dei sintomi, il trattamento deve essere interrotto.

Se non si ottiene la risoluzione dei sintomi entro 2 settimane di trattamento continuo, il paziente deve consultare un medico.

Popolazioni particolari

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di ESOMENAR nella popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni nell'indicazione: "trattamento a breve termine dei

sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido)".

Compromissione della funzionalità renale

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

Compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario un aggiustamento della dose. Tuttavia, i pazienti con compromissione epatica grave devono essere consigliati da un medico prima di assumere ESOMENAR (vedere paragrafo 4.4 e 5.2).

Anziani (≥65 anni)

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite intere con mezzo bicchiere di acqua. Le compresse non devono essere masticate o frantumate.

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

I pazienti devono essere istruiti a consultare un medico se:

- Hanno una 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 potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.
- Hanno avuto un'ulcera gastrica pregressa o interventi chirurgici gastrointestinali.
- Sono stati in trattamento sintomatico continuo della dispepsia o della pirosi per 4 o più settimane.
- Hanno ittero o malattia epatica grave.
- Hanno età superiore a 55 anni con sintomi nuovi o recentemente cambiati.

I pazienti con sintomi a lungo termine ricorrenti di dispepsia o pirosi, devono consultare il loro medico ad intervalli regolari. I pazienti di età superiore a 55 anni che assumono giornalmente trattamenti per la dispepsia e la pirosi senza prescrizione medica, devono informare il medico o il farmacista.

I pazienti non devono assumere ESOMENAR come farmaco preventivo a lungo termine.

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica (IPP) può portare a un lieve aumento delle infezioni gastrointestinali quali *Salmonella* e *Campylobacter*, e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti devono consultare il loro medico prima di assumere questo medicinale se devono essere sottoposti ad endoscopia o urea breath test.

Combinazione con altri medicinali

La somministrazione concomitante di esomeprazolo con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Se si giudica inevitabile l'associazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica, si raccomanda uno stretto monitoraggio in associazione ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir. La dose di esomeprazolo non deve superare i 20 mg.

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

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

I pazienti non devono assumere in concomitanza un altro IPP o H2 antagonista.

L'ipomagnesiemia grave è stata riportata nei pazienti trattati con gli inibitori della pompa protonica (IPP), come esomeprazolo, per almeno 3 mesi, e nella maggior parte dei casi dopo 1 anno di terapia. Manifestazioni gravi di ipomagnesemia, quali affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare possono insorgere insidiosamente ed essere sottovalutati. Nella maggior parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesiemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione della somministrazione degli inibitori della pompa protonica.

Formattato: Non Evidenziato

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

Formattato: Non Evidenziato

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 ESOMENAR. 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.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con ESOMENAR deve essere sospeso per almeno cinque 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.

Saccarosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Poiché esomeprazolo è un enantiomero dell'omeprazolo è consigliabile considerare le interazioni osservate con omeprazolo.

Inibitori delle proteasi

È stato segnalato che l'omeprazolo interagisce con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica e i meccanismi dietro queste interazioni riferite non sono sempre noti. L'aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono tramite inibizione del CYP 2C19.

Per atazanavir e nelfinavir, sono stati riferiti livelli sierici ridotti quando somministrati con omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani ha dato luogo a una sostanziale riduzione dell'esposizione all'atazanavir (riduzione di circa il 75% di AUC, C_{max} e C_{min}). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione all'atazanavir. La somministrazione concomitante di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha dato luogo a una riduzione di circa il 30% dell'esposizione all'atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha ridotto AUC, C_{max} e C_{min} medi del nelfinavir del 36-39% e AUC, C_{max} e C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 erano ridotti del 75-92%.

Per il saquinavir (in concomitanza con il ritonavir), sono stati riferiti aumenti dei livelli sierici (80-100%) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg una volta al giorno). Il trattamento con omeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione al darunavir (in concomitanza con ritonavir) e all'amprenavir (in

concomitanza con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione all'amprenavir (con o senza ritonavir in concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione al lopinavir (in concomitanza con ritonavir).

A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili dell'omeprazolo e dell'esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata.

Metotrexato

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

Tacrolimus È stato segnalato che la somministrazione concomitante di esomeprazolo aumenta i livelli sierici di tacrolimus. Deve essere eseguito un monitoraggio rafforzato delle concentrazioni di Tacrolimus, così come della funzione renale (clearance della creatinina), e il dosaggio di tacrolimus aggiustato, se necessario.

Medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri IPP può ridurre o aumentare l'assorbimento di medicinali con assorbimento dipendente dal pH gastrico. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di medicinali come ketoconazolo, itraconazolo e erlotinib può diminuire mentre l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo.

Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg/die) e digossina in soggetti sani aumenta la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due su dieci soggetti). Raramente è stata segnalata la tossicità della digossina. Tuttavia, si raccomanda cautela in caso di somministrazione di dosi elevate di esomeprazolo nei pazienti anziani. Si raccomanda inoltre di attenersi ad uno stretto monitoraggio terapeutico della digossina.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima metabolizzante l'esomeprazolo. Quindi, quando l'esomeprazolo è associato ad altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19, come warfarin, fenitoina, citalopram, imipramina, clomipramina, diazepam, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali potrebbero essere aumentate e potrebbe essere necessaria una riduzione della dose. Nel caso del clopidogrel, un profarmaco trasformato nel suo metabolita attivo dal CYP2C19, la concentrazione plasmatica del metabolita attivo potrebbe essere ridotta.

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo in pazienti trattati con warfarin in studi clinici ha mostrato che i tempi di coagulazione rientravano nell'intervallo accettato. Tuttavia, dopo la commercializzazione del farmaco, durante il trattamento concomitante sono stati riferiti alcuni casi isolati di un aumento clinicamente rilevante dell'INR. Si

raccomanda il monitoraggio quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con esomeprazolo durante il trattamento con warfarin o con altri derivati cumarinici.

Clopidogrel

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

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

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

Fenitoina

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha causato un aumento del 13% dei valori plasmatici di valle della fenitoina in pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando viene introdotto o sospeso il trattamento con esomeprazolo.

Voriconazolo

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

Formattato: Non Evidenziato

Cilostazolo

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

Cisapride

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha dato luogo a un aumento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) ma nessun aumento significativo dei livelli plasmatici massimi di cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo la somministrazione di cisapride in monoterapia non è stato ulteriormente prolungato quando la cisapride è stata somministrata in associazione con esomeprazolo. Diazepam

La somministrazione concomitante di 30 mg di esomeprazolo ha causato una riduzione del 45% della clearance del diazepam substrato del CYP2C19.

Medicinali studiati con interazioni cliniche non rilevanti

Amoxicillina e chinidina

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

Formattato: Non Evidenziato

Naprossene e rofecoxib

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

Formattato: Non Evidenziato

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di esomeprazolo

Medicinali inibitori del CYP2C19 e/o del CYP3A4

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

Medicinali che inducono CYP2C19 e/o del CYP3A4

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Per quanto riguarda l'esomeprazolo, i dati clinici sulle gravidanze esposte sono insufficienti. Con la miscela racemica, omeprazolo, i dati provenienti da studi epidemiologici su un numero maggiore di gravidanze esposte non indicano effetti di malformazione o fetotossici. Studi sugli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo lo sviluppo embrionale/fetale. Gli studi su animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza, il parto o lo sviluppo post-natale. A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di ESOMENAR durante la gravidanza.

Allattamento

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

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

Non sono stati osservati effetti.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mal di testa, dolori addominali, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici (e anche dall'uso dopo la commercializzazione). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per le diverse formulazioni, indicazioni di trattamento, gruppi di età e popolazione di pazienti. Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose.

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

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità, p.es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatriemia
	Non nota	Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4.) L'ipomagnesemia grave può essere correlata a ipocalcemia. L'ipomagnesemia può inoltre essere correlata a ipopotassiemia.
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa
	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Alterazioni del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo

Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Secchezza della bocca
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Frequenza non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici
	Raro	Epatite con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica pre-esistente
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite, prurito, eruzione cutanea, orticaria
	Raro	Alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica (TEN)
	Non nota	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (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

Formattato: Non Evidenziato

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

Codice campo modificato

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale è attualmente molto limitata. I sintomi descritti relativamente a 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo sono state prive di conseguenze. Non si conosce un antidoto specifico. L'esomeprazolo si lega estensivamente alle proteine plasmatiche e pertanto non è velocemente dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere utilizzate misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Sito e meccanismo di azione

Esomeprazolo è una base debole e si concentra e viene convertito in forma attiva nell'ambiente altamente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima $H^+K^+-ATPasi$ – la pompa acida e inibisce la secrezione dell'acido sia al basale che stimolata.

Effetto sulla secrezione acida gastrica

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

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

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

Durante il trattamento con medicinali anti-secretori, 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 due settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a

seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Un aumento nel numero di cellule ECL, possibilmente collegato all'aumento dei livelli sierici di gastrina, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo.

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

Formattato: Non Evidenziato

Efficacia clinica

È stato dimostrato che esomeprazolo 20 mg è efficace nel trattare la piroisi frequente in soggetti che ricevono una dose ogni 24 ore per 2 settimane. In due studi pivotali, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati 234 soggetti con storia recente di piroisi sono stati trattati con 20 mg di esomeprazolo per 4 settimane. I sintomi associati al reflusso acido (come piroisi e rigurgito acido) erano valutati retrospettivamente nell'arco delle 24 ore. In entrambi gli studi esomeprazolo 20 mg è risultato significativamente migliore rispetto al placebo, per l'endpoint primario di completa risoluzione della piroisi, definito come assenza di episodi di piroisi nei 7 giorni precedenti la visita finale (33,9%-41,6% vs. placebo 11,9%-13,7%, $p < 0,001$). L'endpoint secondario riferito alla risoluzione completa della piroisi, definito come 7 giorni consecutivi senza piroisi sul diario del paziente, era statisticamente significativo sia alla settimana 1 (10,0%-15,2% vs placebo 0,9%-2,4%, $p = 0,014$, $p < 0,001$) sia alla settimana 2 (25,2%-35,7% vs placebo 3,4%-9,0%, $p < 0,001$).

Altri endpoint secondari hanno avvalorato l'endpoint primario, tra questi il sollievo dalla piroisi alle settimane 1 e 2, la percentuale di giorni senza piroisi nelle 24 ore alle settimane 1 e 2, la gravità media della piroisi alle settimane 1 e 2 e il tempo per ottenere la prima risoluzione della piroisi nell'arco delle 24 ore e durante la notte nonché una risoluzione duratura della piroisi, rispetto al placebo. Circa il 78% dei pazienti in terapia con esomeprazolo 20 mg ha riportato la risoluzione della piroisi entro la prima settimana di trattamento rispetto al 52-58% del placebo. Il tempo per ottenere la risoluzione duratura della piroisi, definita come i primi 7 giorni consecutivi senza piroisi registrati, era significativamente più breve nel gruppo con esomeprazolo 20 mg (39,7%-48,7% entro il giorno 14 vs placebo 11,0%-20,2%). Il tempo mediano alla prima risoluzione della piroisi notturna è stato di 1 giorno, statisticamente significativo rispetto al placebo in uno studio ($p = 0,048$) e vicino alla significatività nell'altro ($p = 0,069$). Circa l'80% delle notti era libero da piroisi in tutti i periodi di trattamento e il 90% delle notti era libero da piroisi nella settimana 2 di ciascuno studio rispetto al 72,4-78,3% del gruppo placebo. Le valutazioni della risoluzione della piroisi da parte dei ricercatori erano coerenti con le valutazioni dei soggetti e mostravano differenze statisticamente significative tra esomeprazolo (34,7%-41,8%) e placebo (8,0%-11,4%). I ricercatori hanno riscontrato inoltre che l'esomeprazolo era significativamente più efficace del placebo nella risoluzione del rigurgito acido (58,5%-63,6% vs placebo 28,3%-37,4%) durante la valutazione eseguita alla settimana 2.

A seguito della Valutazione di Trattamento Complessiva (OTE) dei pazienti alla settimana 2 di

terapia il 78,0-80,7% dei pazienti in terapia con esomeprazolo 20 mg ha riferito il miglioramento delle proprie condizioni rispetto al 72,4-78,3% del gruppo placebo. La maggior parte di questi ha considerato l'importanza di questo cambiamento da Importante a Estremamente Importante nello svolgimento delle proprie attività quotidiane (79 - 86% alla settimana 2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esomeprazolo è acido-labile e viene somministrato per via orale in granuli gastro-resistenti. La conversione *in vivo* nell'R-isomero è trascurabile. L'assorbimento dell'esomeprazolo è rapido, con livelli plasmatici massimi raggiunti entro 1-2 ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una dose singola di 40 mg e aumenta fino all'89% dopo la somministrazione ripetuta una volta al giorno. Per esomeprazolo 20 mg i valori corrispondenti sono rispettivamente 50% e 68%. L'assunzione di cibo ritarda e riduce l'assorbimento dell'esomeprazolo sebbene ciò non abbia influenza significativa sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario in soggetti sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo. Il 97% dell'esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

L'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

I principali metaboliti dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione di acidi gastrici. Quasi l'80% della dose orale di esomeprazolo viene escreto sotto forma di metaboliti nelle urine, il resto nelle feci. Meno dell'1% del composto di origine viene ritrovato nelle urine.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica dell'esomeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg due volte al giorno. L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e dà luogo a un aumento dell'AUC più che proporzionale alla dose dopo somministrazione

ripetuta. Questa dipendenza da tempo e dose è dovuta a un aumento del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica causata probabilmente da una inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone.

Speciali popolazioni di pazienti

Metabolizzatori lenti

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

Sesso

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

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

acidi gastrici e sono stati osservati dopo il trattamento a lungo termine nel ratto con inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Eccipienti

Microgranuli:

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

Talco

Trietilcitrate

Ipromellosa 3cPs

Sfere di zucchero

Magnesio stearato

Idrossipropil cellulosa

Glicerolo monostearato 40-55

Polisorbato 80

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina

Povidone K29/32

Macrogol 6000

Crospovidone Tipo A

Sodio stearil fumarato

Rivestimento della compressa:

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol/PEG 400

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

18 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Blisters alluminio/PVDC Tristar: Non conservare a temperatura superiore ai 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio-PVC/PVDC o OPA/Alluminio/PVC-foglio d'alluminio.
Confezioni: 14 compresse

6.6 Precauzioni particolari per la conservazione e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare

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

F.I.R.M.A. S.p.A.
Via di Scandicci 37
Firenze

8. NUMERI DELLE AUTORIZZAZIONI ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO -

AIC n. 043505015 - " 20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI " 14 COMPRESSE IN BLISTER
AL-PVC/PVDC

AIC n. 043505027 - " 20 MG COMPRESSE GASTRORESISTENTI " 14 COMPRESSE IN BLISTER
OPA/AL/PVC/AL

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

Data della prima autorizzazione: 13 Aprile 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO