

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeflux 20 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna capsula rigida gastroresistente contiene 20 mg di esomeprazolo (come sale sodico).

Eccipienti con effetto noto:

20 mg capsule rigide gastroresistenti: saccarosio (20,0-22,9 mg).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

20 mg il corpo e la testa sono di colore rosa opaco, con stampato ES sulla testa e 20 sul corpo, di grandezza 4; le capsule contengono granuli sferici.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeflux 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 capsula) al giorno.

Potrebbe essere necessario assumere le capsule 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

Pazienti con compromissione renale

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

Pazienti con compromissione epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è richiesto nessun adattamento della dose. Nei pazienti con compromissione epatica grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg di Esomeflux (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento del dosaggio.

Popolazione pediatrica

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Esomeflux nella popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni nell'indicazione: "trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido)".

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Non masticare o frantumare le capsule.

Nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le capsule possono anche essere aperte ed i granuli possono essere mescolati in mezzo bicchiere di acqua non gassata. Non utilizzare altri liquidi in quanto il rivestimento gastroresistente può dissolversi. Bere l'acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti.

Sciogliere il bicchiere riempiendolo a metà con acqua e berne il contenuto. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non possono deglutire, è possibile aprire le capsule e mescolare i granuli in acqua non gassata e somministrarli mediante un sondino gastrico. È importante verificare attentamente l'appropriatezza della siringa e del sondino scelti prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità nota all'esomeprazolo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.

Esomeprazolo non deve essere somministrato in associazione a nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Generali

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 Esomeflux come farmaco preventivo a lungo termine.

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può aumentare leggermente il rischio di infezioni gastrointestinali, ad esempio *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 co-somministrazione di esomeprazolo con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è inevitabile, è raccomandato un monitoraggio clinico in combinazione ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir. La dose di 20 mg di esomeprazolo non deve essere superata.

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. È 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 clopidogrel ed esomeprazolo.

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

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 Esomeflux. 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

L'aumento del livello di Cromogranina A (CgA) può interferire con le indagini per tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto, almeno cinque giorni prima dell'inizio delle misurazioni di 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 di pompa protonica.

L'esomeprazolo, come tutti i farmaci acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo o acloridria. Nella terapia a lungo termine questo deve essere considerato in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio che riducano l'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. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia, nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica. Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Saccarosio

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

Sodio

Esomeflux contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Influenza dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

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

Medicinali con assorbimento pH-dipendente

La ridotta acidità intragastrica correlata al trattamento con esomeprazolo può aumentare o diminuire l'assorbimento di alcuni farmaci se il loro meccanismo di assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. Come osservato per altri inibitori della secrezione acida o antiacidi, durante il trattamento con esomeprazolo l'assorbimento di ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire mentre l'assorbimento di digossina può aumentare. 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). Tossicità da digossina è stata segnalata raramente. Tuttavia, si deve procedere con cautela quando esomeprazolo viene somministrato ad alte dosi nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve quindi essere incrementato.

Inibitori delle proteasi

È stato riportato che l'omeprazolo interagisce con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica e i meccanismi legati a queste interazioni riportate non sono sempre noti. Un aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può determinare una variazione dell'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi d'interazione avvengono tramite l'inibizione del CYP 2C19.

Per atazanavir e nelfinavir, è stata riportata una diminuzione dei livelli sierici se somministrati in concomitanza con omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg/die) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg nei volontari sani determina una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% dell'AUC, C_{max} e C_{min}). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non compensa l'impatto di omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. Nei volontari sani, il trattamento concomitante di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg ha dato luogo a una diminuzione del 30% dell'esposizione all'atazanavir se paragonato all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha ridotto l'AUC, C_{max} e C_{min} medi del nelfinavir del 36-39 % e l'AUC, C_{max} e C_{min} medi del metabolita M8 farmacologicamente attivo erano ridotti del 75-92%. A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3 e 4.4).

Per saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir), sono stati riportati 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 di darunavir (con concomitante ritonavir) e amprenavir (con concomitante ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione di amprenavir (con o senza concomitante ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (con concomitante ritonavir).

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

E' stato riportato un aumento dei livelli sierici di tacrolimus con la somministrazione concomitante di esomeprazolo e tacrolimus. Deve essere eseguito un monitoraggio rafforzato delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzione renale (clearance della creatinina), e la dose di tacrolimus deve essere aggiustata se necessario.

Principi attivi metabolizzati dal CYP2C19

Esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, CYP2C19. Pertanto, quando esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come warfarin, diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci potrebbero essere aumentate e potrebbe rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Nel caso del clopidogrel, un profarmaco trasformato nel suo metabolita attivo dal CYP2C19, la concentrazione plasmatica del metabolita attivo potrebbe essere ridotta. Ciò va tenuto in particolare considerazione quando esomeprazolo viene prescritto per la terapia al bisogno.

Diazepam

Il trattamento concomitante di esomeprazolo 30 mg causa una riduzione del 45% della clearance di diazepam, substrato del CYP2C19.

Fenitoina

Il trattamento concomitante di 40 mg di esomeprazolo causa nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli minimi plasmatici di fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo.

Voriconazolo

Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento del C_{max} e AUC_t del voriconazolo (un substrato del CYP2C19), rispettivamente 15% e 41%.

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti in trattamento con warfarin ha evidenziato, in uno studio clinico, che i tempi di coagulazione rimanevano entro un range di normalità. Tuttavia, nella fase post-marketing, 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 la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

Cilostazolo

Omeprazolo come pure esomeprazolo agiscono da inibitori del CYP2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg in soggetti sani in uno studio incrociato, ha aumentato la C_{max} e l' AUC di cilostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente.

Cisapride

Nei volontari sani, il trattamento concomitante di esomeprazolo 40 mg causa un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva di 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 di cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo la somministrazione di cisapride da sola, non è ulteriormente prolungato con l'associazione di cisapride ed esomeprazolo.

Clopidogrel

Risultati di studi condotti in volontari sani hanno dimostrato una interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico da 300 mg seguita da 75 mg/die come dose di mantenimento) ed esomeprazolo (40 mg/die per via orale), che ha determinato una diminuzione all'esposizione del metabolita attivo di clopidogrel pari mediamente al 40%, e una diminuzione della inibizione massima dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) pari mediamente al 14%.

In uno studio in soggetti sani, è stata osservata una diminuzione di quasi il 40% dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel quando veniva somministrata una combinazione di dose fissa di esomeprazolo 20 mg + acido acetilsalicilico 81 mg e clopidogrel, rispetto a clopidogrel da solo. Tuttavia, in questi soggetti i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) risultavano uguali in entrambi i gruppi.

Sono stati riportati dati non univoci, provenienti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato.

Prodotti medicinali studiati con interazioni cliniche non rilevanti

Amoxicillina e chinidina

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

Naprossene o rofecoxib

Studi per la valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib non hanno evidenziato nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante negli studi a breve termine.

Influenzanti altri medicinali sulla farmacocinetica di esomeprazolo

Medicinali inibitori del CYP2C19 e del CYP3A4

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

Medicinali che inducono CYP2C19 e/o CYP3A4

I farmaci noti per indurre il CYP2C19 o il CYP3A4 o entrambi (come rifampicina ed erba di S. Giovanni (*Hypericum perforatum*)) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo, aumentando il metabolismo dell'esomeprazolo.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Una modesta quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1.000 esiti di gravidanza) indica assenza di malformazioni o tossicità feto/neonatale dell'esomeprazolo. Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Esomeflux durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo/suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati/infanti. Esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi su animali con la miscela racemica di esomeprazolo, somministrata per via orale non evidenziano effetti sulla fertilità.

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

Esomeprazolo altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse come capogiri e disturbi della vista non sono comuni (vedere paragrafo 4.8). In presenza di questi sintomi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Non sono state osservate reazioni avverse dose-correlate.

Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza:

- Molto comune $\geq 1/10$)
- Comune (da $\geq 1/100$ a $<1/10$)
- Non comune (da $\geq 1/1\ 000$ a $<1/100$)
- Raro (da $\geq 1/10\ 000$ a $<1/1\ 000$)
- Molto raro ($<1/10\ 000$)
- Non nota (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni d'ipersensibilità quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatremia
	Non nota	Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzioni di impiego"); grave ipomagnesemia può correlarsi a ipocalcemia; ipomagnesemia può anche portare 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	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	Offuscamento della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, 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	Epatiti con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica pre-esistente
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatiti, prurito, rash, orticaria
	Raro	Alopecia, fotosensibilizzazione
	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 muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4 "Avvertenze speciali e precauzione di impiego")

	Raro	Artralgia, mialgia
	Molto raro	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata riportata una concomitante insufficienza renale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Ginecomastia
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere, sudorazione aumentata

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 al Sito web: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg l'effetto si manifesta entro un'ora. Dopo somministrazioni ripetute con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno per 5 giorni, il picco medio di secrezione acida dopo stimolazione con pentagastrina risulta ridotto del 90% quando valutato 6-7 ore dopo la dose del quinto giorno.

Dopo 5 giorni di somministrazione orale con esomeprazolo 20 mg e 40 mg, il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica. La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore è rispettivamente per esomeprazolo 20 mg pari a 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg e per esomeprazolo 40 mg pari a 97%, 92% e 56%.

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

Durante il trattamento con farmaci antisecretori è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di gastrina in risposta alla diminuita secrezione acida. Anche il livello di CgA aumenta per la diminuita acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le evidenze 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 (cellule simil-enterocromaffine), possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrinemia, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo.

La diminuzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi sostanza, inclusi gli inibitori della pompa protonica, comporta l'aumento della carica batterica normalmente presente nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può leggermente aumentare il rischio di infezioni gastrointestinali del tipo *Salmonella* e *Campylobacter* e, in pazienti ospedalizzati, anche da *Clostridium difficile*.

Efficacia clinica

È stato dimostrato che esomeprazolo 20 mg è efficace nel trattare la pirosi frequente in soggetti che ricevono una dose ogni 24 ore per 2 settimane. In due studi pivotal, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati 234 soggetti con storia recente di pirosi sono stati trattati con 20 mg di esomeprazolo per 4 settimane. I sintomi associati al reflusso acido (come pirosi 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 pirosi, definito come assenza di episodi di pirosi 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 pirosi, definito come 7 giorni consecutivi senza pirosi 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 pirosi alle settimane 1 e 2, la percentuale di giorni senza pirosi nelle 24 ore alle settimane 1 e 2, la gravità media della pirosi alle settimane 1 e 2 e il tempo per ottenere la prima risoluzione della pirosi nell'arco delle 24 ore e durante la notte nonché una risoluzione duratura della pirosi, rispetto al placebo. Circa il 78% dei pazienti in terapia con esomeprazolo 20 mg ha riportato la risoluzione della pirosi entro la prima settimana di trattamento rispetto al 52-58% del placebo. Il tempo per ottenere la risoluzione duratura della pirosi, definita come i primi 7 giorni consecutivi senza pirosi 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 pirosi 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 pirosi in tutti i periodi di trattamento e il 90% delle notti era libero da pirosi nella settimana 2 di ciascuno studio rispetto al 72,4-78,3% del gruppo placebo. Le valutazioni della risoluzione della pirosi 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

Esomeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato oralmente in forma di granuli gastroresistenti. *In vivo* la conversione a *R*-isomero è irrilevante. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con picchi di livelli plasmatici riscontrabili approssimativamente 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. La biodisponibilità assoluta è pari al 64% dopo una singola somministrazione di 40 mg ed arriva all'89% dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Per il dosaggio di 20 mg di esomeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente allo steady-state nei soggetti sani è di circa 0,22 L/kg di peso corporeo. Il 97% di esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche. L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo, sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto di esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

Biotrasformazione

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

Eliminazione

I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui metabolizzatori estensivi, con un enzima CYP2C19 ben funzionante.

La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 L/h dopo una singola dose e pari a circa 9 L/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica di esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Nell'intervallo di tempo tra le somministrazioni, esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

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

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg b.i.d. L'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose dipendente e porta ad un aumento dell'AUC più che dose proporzionale dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute alla diminuzione del metabolismo da primo passaggio e della clearance sistemica probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata dall'esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato.

Popolazione di pazienti particolari

Metabolizzatori lenti

Approssimativamente il 2,9±1,5% della popolazione, denominata metabolizzatori lenti, ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19. In questi individui è probabile che il metabolismo di esomeprazolo sia principalmente catalizzato attraverso il CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo era approssimativamente più alta del 100% nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori estensivi). Il picco medio di concentrazione plasmatica era aumentato di circa il 60%.

Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia di esomeprazolo.

Sesso

Dopo una singola somministrazione di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo è approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia di esomeprazolo.

Compromissione epatica

Il metabolismo di esomeprazolo nei pazienti con disfunzioni epatiche da lievi a moderate può essere compromesso. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche in cui è stato osservato un raddoppio dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo di esomeprazolo. Quindi nei pazienti con disfunzione grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg. Esomeprazolo ed i suoi principali metaboliti non hanno alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno.

Compromissione renale

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

Pazienti anziani (≥ 65 anni)

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e 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 con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali effetti gastrici osservati nei ratti sono il risultato di un'elevata, pronunciata ipergastrinemia secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e sono stati osservati nel ratto dopo trattamenti a lungo termine con gli inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Granuli nel nucleo della capsula:

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)

Metilcellulosa

Talco

Titanio diossido (E171)

Glicerolo monostearato

Polisorbato 80

Copolimero acido metacrilico - etilacrilato (1:1) dispersione al 30% (contenente sodio laurilsolfato, polisorbato 80 e copolimero acido metacrilico-etilacrilato)

Trietil citrato

Emulsione di glicerolo monostearato, trietil citrato e polisorbato 80 al 20%

Involucro della capsula:

Carragenina

Cloruro di potassio

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

Ipromellosa

Inchiostro (contenente: lacca, idrossido di potassio e ferro ossido nero (E172))

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Blister:

3 anni.

Flacone HDPE:

18 mesi.

Validità dopo apertura del flacone: 200 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Blister:

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Flacone HDPE:

Non conservare a temperatura superiore a 30°C.

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Esomeflux 20 mg è disponibile in blister (Al/Al) da 7 e 14 capsule rigide gastroresistenti.

Esomeflux 20 mg è disponibile in flacone (HDPE) da 7 e 14 capsule rigide gastroresistenti.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

Somministrazione attraverso sondino gastrico

1. Aprire la capsula e mettere i granuli in un'appropriata siringa e riempirla con circa 25 ml di acqua e circa 5 ml di aria. In alcuni sondini, al fine di prevenire l'ostruzione da parte dei granuli, è necessaria una dispersione in 50 ml di acqua.
2. Agitare immediatamente la siringa per circa 2 minuti, in modo da distribuire uniformemente i granuli nella sospensione.
3. Tenere la siringa rivolta verso l'alto e controllare che nella punta non ci siano ostruzioni.
4. Innestare il sondino nella siringa mantenendo la posizione sopradescritta.
5. Agitare la siringa e, tenendo la punta rivolta in basso, iniettare immediatamente 5-10 ml nel sondino. Invertire la posizione della siringa dopo l'iniezione ed agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta verso l'alto per prevenire l'ostruzione della stessa).
6. Girare la siringa con la punta verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nel sondino. La procedura va ripetuta fino allo svuotamento della siringa.
7. Riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere la fase 5 se necessario per eliminare qualsiasi sedimento rimasto nella siringa. Per alcuni sondini è necessario usare 50 ml di acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l.

via San Giuseppe, 102
21047 Saronno (VA)
Italia

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

044835015 - "20 mg capsula rigida gastroresistente" 7 capsule in blister AL/AL
044835027 - "20 mg capsula rigida gastroresistente" 14 capsule in blister AL/AL
044835039 - "20 mg capsula rigida gastroresistente" 7 capsule in flacone HDPE
044835041 - "20 mg capsula rigida gastroresistente" 14 capsule in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19/03/2021

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO