

Indice

PATOLOGIE ACIDO CORRELATE	2
GLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA	3
INDICAZIONI	3
PROFILO DI SICUREZZA	5
LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSN	6
CONCLUSIONI	7
BIBLIOGRAFIA.....	7

PATOLOGIE ACIDO CORRELATE

Appropriatezza prescrittiva

Gli inibitori della pompa protonica (IPP) sono farmaci efficaci per il trattamento delle patologie acido correlate e rappresentano una delle classi di farmaci tra le più prescritte al mondo [1].

Gli IPP rappresentano farmaci insostituibili nel trattamento delle patologie acido correlate; ovviamente, come per tutti i farmaci, il trattamento con IPP non è scevro da eventi avversi [2]. Di qui il concetto di appropriatezza prescrittiva del medico che può essere applicato, come accade per qualsiasi terapia, anche all'utilizzo degli IPP.

Sul concetto di appropriatezza prescrittiva è bene ricordare che "La prescrizione deve fondarsi sulle evidenze scientifiche disponibili, sull'uso ottimale delle risorse e sul rispetto dei principi di efficacia clinica, di sicurezza e di appropriatezza" [3].

L'autonomia prescrittiva del medico è un valore da difendere, che deve coniugare la salvaguardia delle specifiche esigenze del paziente (rapporto beneficio/rischio favorevole) con la sostenibilità del sistema sanitario (rapporto beneficio/costo favorevole). Principio basilare dell'appropriatezza prescrittiva è che, a parità di efficacia documentata e una volta valutata attentamente la possibilità che ad un singolo paziente, farmaci diversi, possano considerarsi equivalenti, sia preferito quello a minor costo.

L'appropriatezza deve quindi essere valutata anche in funzione delle caratteristiche del singolo paziente: aspetti clinici, prognostici e la qualità della vita possono definire parametri diversi di appropriatezza.

I disordini acido correlati

I disordini acido correlati del tratto gastrointestinale superiore comprendono varie condizioni patologiche dell'esofago, dello stomaco e del duodeno quali:

- la malattia peptica
- la malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)
- la gastropatia da FANS
- la sindrome Zollinger Ellison.

Ulcera peptica. Per ulcera peptica si intende una lesione infiammatoria della mucosa dell'apparato gastroenterico che compare in aree esposte all'acido e alla pepsina. L'ulcera duodenale è associata a

infezioni da *Helicobacter pylori* (Hp) nel 90-95% dei casi, mentre l'ulcera gastrica è associata a infezione da *Helicobacter pylori* nel 75-85% dei casi [4].

La terapia dell'ulcera (gastrica e duodenale) associata a Hp comporta l'eradicazione dell'infezione mediante trattamento combinato antibiotico e acido soppressivo in modo da ottenere la cicatrizzazione della lesione assicurando al paziente una rapida risoluzione dei sintomi e la prevenzione delle complicanze [5].

Malattia da reflusso gastroesofageo. Per malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) si intende un complesso di sintomi causati dal passaggio di una parte del contenuto gastrico in esofago. La MRGE può essere caratterizzata dalla presenza o meno di lesioni flogistico-erosive a carico della mucosa dell'esofago [6]. La sintomatologia ha scarsa correlazione con il quadro endoscopico (circa il 60% dei pazienti non presenta segni all'endoscopia pur avendo i sintomi) [6]. Il quadro clinico della MRGE è costituito da sintomi altamente specifici (pirosi retrosternale e rigurgito acido) e da sintomi cosiddetti atipici che possono riguardare sia l'esofago (dolore toracico non cardiaco) sia il distretto orofaringeo (disfagia, raucedine) e le vie aeree (tosse secca, crisi asmatica) [7].

La malattia da reflusso gastroesofageo è associata a un aumento del rischio di esofagite. [8] La presenza di ernia iatale favorisce la comparsa di reflusso gastroesofageo ma tale associazione non è costante [2].

Gastropatia da FANS. La tossicità gastrointestinale da FANS è ancora oggi una causa importante di morbilità e mortalità in tutto il mondo. Circa il 25% dei pazienti che utilizza cronicamente FANS svilupperà un'ulcera gastrica o duodenale e nel 2-4% dei casi svilupperà un sanguinamento o un'ulcera perforata [9]. Il danno da FANS sulla mucosa gastroenterica si esplica attraverso la combinazione di effetti topici e di effetti sistemici. I FANS infatti esercitano una azione lesiva locale per la capacità di favorire la penetrazione dell'acido cloridrico nella parete dello stomaco con effetti corrosivi sulla mucosa.

In aggiunta, i FANS tradizionali, andando ad agire sulle due isoforme dell'enzima cicloossigenasi inibiscono la sintesi di prostaglandine. Queste ultime sono sostanze chimiche che, in condizioni normali, svolgono un ruolo importante nel garantire l'integrità della mucosa gastrica: infatti riducono la secrezione acida, stimolano la produzione di muco e bicarbonati e favoriscono la perfusione ematica della mucosa garantendone l'integrità. Quindi l'effetto inibitorio dei FANS tradizionali provoca una serie di effetti

dannosi sui meccanismi di protezione della mucosa gastrica [10].

Sindrome Zollinger Ellinson. E' una malattia rara caratterizzata da una ipergastrinemia, ipersecrezione gastrica e ulcerazioni peptiche causate da un tumore secernente gastrina a livello del pancreas o della parete duodenale. L'incidenza dei gastrinomi è sconosciuta. I segni più frequenti sono i dolori addominali (parte superiore dell'addome), la diarrea e bruciori gastrici. Altri sintomi sono la nausea, il vomito, il malassorbimento intestinale, la perdita di peso. Tra i disordini acido correlati, la Sindrome di Zollinger Ellinson è quella che causa la maggiore ipersecrezione gastrica (anche 5 volte superiori ai livelli normali) [11]. Le linee guida raccomandano gli Inibitori di pompa protonica come trattamento per tenere sotto controllo l'ipersecrezione gastrica. Nei soggetti con malattia complicata può essere richiesto un trattamento ad alte dosi [12].

GLI INIBITORI DELLA POMPA PROTONICA

I disturbi acido correlati del tratto gastrointestinale superiore comprendono patologie dell'esofago, dello stomaco e del duodeno come il reflusso gastroesofageo (GERD), le ulcere gastriche e duodenali, le ulcere farmaco-indotte, e la sindrome di Zollinger-Ellinson. E' ben noto che l'acido gastrico e la pepsina sono coinvolte nella eziologia e fisiopatologia insieme a fattori come l'*Helicobacter Pylori*, i farmaci antinfiammatori non steroidei, lo stress e il fumo. Tutte queste patologie possono essere controllate neutralizzando gli acidi gastrici o bloccandone la secrezione.

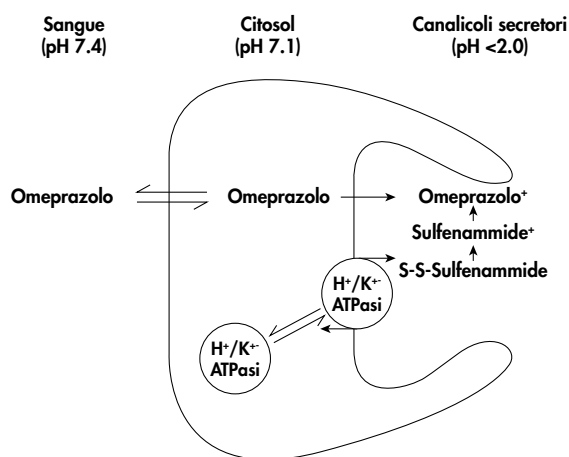
Gli inibitori della pompa protonica (PPI) sono i farmaci più efficaci per il controllo della secrezione acida gastrica utilizzati nella pratica clinica [13].

Meccanismo d'azione. Gli IPP agiscono inibendo la pompa protonica a livello gastrico (H^+/K^+ ATPasi). Il blocco avviene attraverso un legame covalente con i residui di cisteina dell'ATPasi presenti sulle membrane delle cellule parietali.

Gli inibitori della pompa protonica si accumulano nei canalicoli secretori dove per la presenza di un ambiente fortemente acido vengono convertiti da profarmaci nella loro forma attiva (sulfenamidi). Dopo l'attivazione si legano con legame covalente irreversibile alla pompa protonica e inibiscono la secrezione acida [14]. In figura 1 è rappresentato schematicamente il meccanismo d'azione di omeprazolo sulla cellula parietale gastrica [15].

FIGURA 1

DIAGRAMMA SCHEMATICO CHE RAFFIGURA L'AZIONE DELL'OMEPRAZOLO SU UNA CELLULA PARIETALE GASTRICA. FIGURA 1 DI [15] CON MODIFICHE GRAFICHE.



INDICAZIONI

Malattia da reflusso gastroesofageo. Lo scopo della terapia è quello di alleviare la sintomatologia cercando sia di ridurre la secrezione acida sia di rendere meno lesivo il materiale che refluisce.

- Nei pazienti con MRGE che sono obesi e che fumano dovrebbe essere raccomandato, rispettivamente, la perdita di peso e lo smettere di fumare.
- Nei pazienti con MRGE notturna risulta efficace evitare i pasti in tarda serata e sollevare la testiera del letto [16].

Per quanto riguarda la terapia farmacologica gli inibitori della pompa protonica sono i farmaci di prima scelta nel trattamento della MRGE con esofagite o solo sintomatica [17]. La guarigione della mucosa è direttamente correlata con il mantenimento dell'ambiente gastrico a $pH > 4$. Si è visto infatti che i pazienti che non rispondono alla terapia sono quelli nei quali non si è raggiunto una adeguata soppressione dell'acidità [1,17].

I primi studi di efficacia di esomeprazolo sono stati condotti nei confronti di omeprazolo, molecola di riferimento. Dall'analisi dei dati è emersa una maggiore efficacia di esomeprazolo in termini di guarigione dell'esofagite: esomeprazolo ha mostrato a 8 settimane una efficacia significativamente maggiore ($p < 0,001$) di omeprazolo in termini di guarigione dell'esofagite valutata come tasso di cicatrizzazione. Complessivamente il 93,7% (limiti di confidenza al 95% da 92,3 a 95,1%) dei pazienti trattati con esomeprazolo una volta al giorno sono andati incontro a guarigione dell'esofagite a 8

settimane rispetto all'84,2 % (limiti di confidenza al 95% da 82,1 a 86,3%) dei pazienti trattati con omeprazolo [18].

Dal confronto tra esomeprazolo e lansoprazolo nel trattamento dell'esofagite, 40 mg di esomeprazolo si sono dimostrati più efficaci di 30 mg di lansoprazolo, indipendentemente dalla gravità della patologia (vedi figura 2; [19]).

Un altro studio (studio EXPO, vedi figura 3) ha invece confrontato esomeprazolo 40 mg con

pantoprazolo 40 mg per il trattamento di oltre 3.000 soggetti con esofagite da reflusso. Esomeprazolo si è dimostrato più efficace di pantoprazolo nel guarire l'esofagite a 4 e a 8 settimane [20].

E' importante sottolineare che la MRGE è una patologia cronica e ricorrente che va incontro a recidiva nella maggior parte dei casi alla sospensione della terapia. Il trattamento cronico con IPP rappresenta la strategia terapeutica con minor percentuale di recidiva.

FIGURA 2

TASSO DI GUARIGIONE STIMATO DELL'ESOFAGITE EROSIVA (EE) PER GRADO DI CLASSIFICAZIONE LA DI BASE (ANALISI POST HOC DELLE TAVOLE DI SOPRAVVIVENZA, ITT) DOPO TRATTAMENTO FINO A 8 SETTIMANE CON 40 MG DI ESOMEPRAZOLO (N= 2624) O 30 MG DI LANSOPRAZOLO (N= 2617; UN PAZIENTE È ENTRATO NELLO STUDIO SENZA EE); (P=0,0001 LOG RANK TEST A 8 SETTIMANE, ESOMEPRAZOLO VS LANSOPRAZOLO). FIGURA 1 DI [19] CON MODIFICHE GRAFICHE.

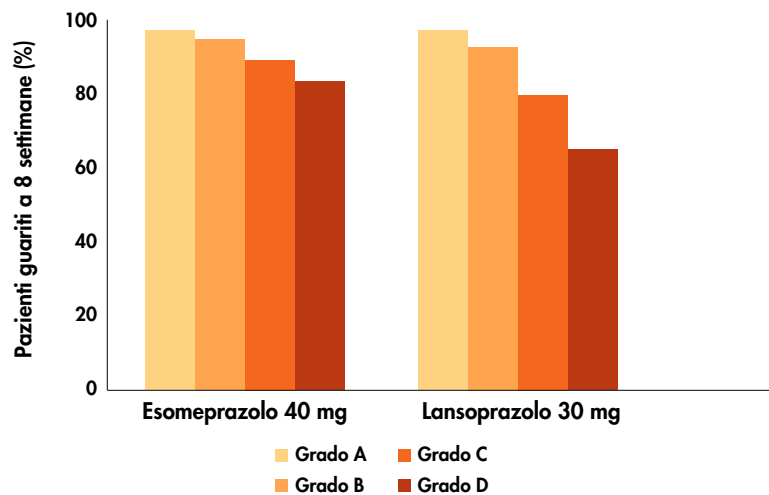
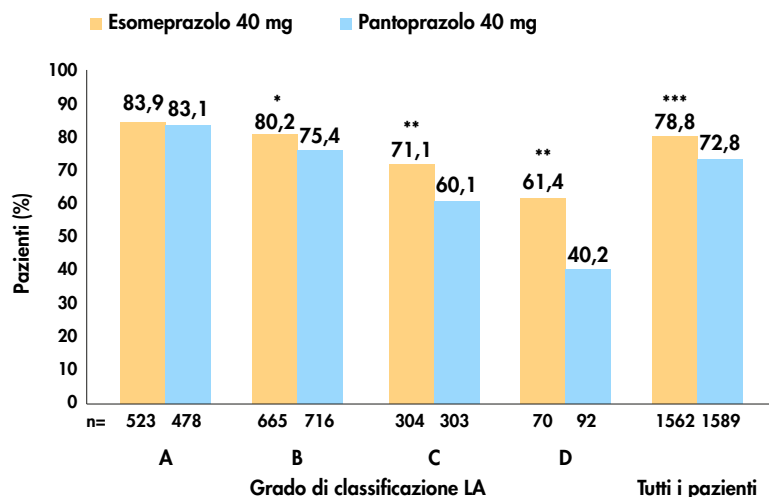


FIGURA 3

TASSO DI GUARIGIONE ESOFAGITE EROSIVA (EE) DOPO 4 SETTIMANE DI TRATTAMENTO CON ESOMEPRAZOLO 40 MG O PANTOPRAZOLO 40 MG IN BASE ALLA GRAVITÀ DELLA SOGLIA DI BASE CON MODIFICHE GRAFICHE. CHI-SQUARED TEST: *P < 0,05, **P < 0,01 VS. PANTOPRAZOLO, ***P < 0,001 VS. PANTOPRAZOLO. FIGURA 1 DI [20] CON MODIFICHE GRAFICHE.



Considerata la tendenza della patologia ad andare incontro a recidive è pertanto necessario cercare di individuare coloro che soffrono di recidive gravi e frequenti e che rispondono a una terapia continuativa, sia coloro che possono essere trattati con altri schemi di terapia.

Nella terapia di mantenimento può essere suggerito anche un trattamento al bisogno (ON DEMAND) purché sia sufficiente a mantenere un adeguato controllo dei sintomi. A riguardo si segnala lo studio COMMAND che ha mostrato una maggiore efficacia di esomeprazolo (20 mg al bisogno) rispetto ad una terapia continua con lansoprazolo 15 mg [6].

Eradicazione dell'*Helicobacter Pylori*. Gli inibitori della pompa protonica sono una componente fondamentale della terapia eradicante in quanto:

- svolgono una azione antibatterica diretta contro Hp;
- innalzando il pH intragastrico, consentono al germe di svilupparsi e di diventare più sensibile agli antibiotici come amoxicilina e claritromicina;
- migliorano la stabilità e l'efficacia degli antibiotici;
- riducendo lo svuotamento gastrico e la viscosità del muco, aumentano il tempo di permanenza a livello gastrico e l'assorbimento degli antibiotici [2].

Inoltre gli inibitori della pompa protonica interferiscono con Hp inibendo la produzione di ureasi, metabolita responsabile dell'infiammazione della mucosa e successivamente della sua ulcerazione. La somministrazione di IPP e antibiotici in associazione quindi sembra avere come effetto benefico ulteriore la riduzione di uno dei principali stimoli infiammatori [2].

Prevenzione delle complicanze gastroenterici nei pazienti che utilizzano FANS.

Come già indicato in precedenza il trattamento cronico con i FANS può determinare un aumento del rischio di ulcera peptica e delle sue complicanze gravi (emorragia, perforazione, ostruzione). Nei pazienti ad alto rischio (per esempio in caso di precedente ulcera con sanguinamento, o di molteplici fattori di rischio gastroenterico) bisognerebbe evitare la terapia con FANS tuttavia, qualora sia necessaria occorre optare per un inibitore selettivo della COX 2 associato a terapia con misoprostolo o a terapia con un IPP ad alte dosi [9].

I pazienti con un rischio moderato possono essere trattati con un inibitore selettivo della COX2 da solo o con un FANS tradizionale non selettivo associato a misoprostolo o a IPP [9].

Tra gli studi che hanno valutato l'utilizzo di IPP nella prevenzione e trattamento del danno da FANS si segnalano gli studi OMNIUM [21] e ASTRONAUT [22] che hanno confrontato omeprazolo con ranitidina e misoprostolo. Omeprazolo è risultato significativamente più efficace sia del misoprostolo [21] che della ranitidina [22] nella prevenzione delle recidive di ulcere gastriche e duodenali da FANS.

In particolare dopo la fase di guarigione di ulcere o di erosioni gastroenterici, nello studio OMNIUM sono stati randomizzati 732 pazienti con omeprazolo 20 mg al giorno, misoprostolo 200 µg due volte al giorno o placebo, per sei mesi [21]. La terapia di mantenimento con omeprazolo ha determinato un minor tasso di recidiva rispetto a misoprostolo. Inoltre omeprazolo era meglio tollerato rispetto a misoprostolo.

A sei mesi, il 61% dei pazienti trattati con omeprazolo era in remissione rispetto al 48% dei pazienti con misoprostolo ($p=0,001$) e al 27%, del gruppo placebo ($p<0,001$) [22].

Nello studio ASTRONAUT 432 pazienti sono stati randomizzati ad assumere omeprazolo 20 mg/die o ranitidina 150 mg due volte al giorno per sei mesi: durante la terapia di mantenimento, la proporzione stimata di pazienti in remissione alla fine dei sei mesi era del 72% nel gruppo trattato con omeprazolo e del 59% nel gruppo con ranitidina [22]. Il tasso di eventi negativi era simile nei due gruppi in entrambe le fasi di studio. In base ai risultati dello studio omeprazolo è più efficace della ranitidina nella cura e nella prevenzione delle ulcere [22].

Si segnala che l'utilizzo degli IPP come trattamento profilattico nei soggetti in terapia con FANS è previsto a carico del SSN in base ai criteri della NOTA AIFA 1 [23].

PROFILO DI SICUREZZA

Gli IPP sono i più potenti inibitori della secrezione acida gastrica attualmente disponibili e sono generalmente ben tollerati, con un tasso di eventi avversi dell'1-3%. I più comuni eventi avversi riportati sono la cefalea, il dolore addominale, la diarrea, la flatulenza, la nausea e il vomito, la maggior parte dei quali sono di grado lieve-moderato [24]. Di seguito, alcune considerazioni circa l'utilizzo degli IPP nel lungo termine, sulla base dei dati pubblicati in letteratura.

IPP e effetti cardiovascolari. Studi in vitro e studi in vivo sulla attività piastrinica e studi osservazionali hanno suggerito una interazione negativa tra inibitori della pompa protonica e

clopidogrel tale da indurre la FDA e l'EMA a emettere un warning nel 2009. Sulla base di studi di farmacocinetica, gli IPP ridurrebbero l'efficacia di clopidogrel in quanto sembrano favorire l'attivazione del citocromo epatico CYP2C19. Tuttavia la rilevanza clinica di questo fenomeno è estremamente controversa. Un panel di esperti dell'European Society of Cardiology di recente ha dichiarato che non ci sono sufficienti prove per interrompere l'uso degli IPP con clopidogrel a causa di un potenziale aumento del rischio di eventi cardiovascolari [2]. Si raccomanda comunque attenzione nella prescrizione degli inibitori di pompa protonica nei soggetti fragili.

IPP e infezioni. La somministrazione di IPP innalzando il pH gastrico sembra favorire la crescita di batteri, la loro traslocazione e sembra avere conseguenze di tipo antinfiammatorio e immunomodulatorio. I batteri patogeni a livello enterico mostrano una suscettibilità al pH e una tolleranza all'ambiente acido molto variabile [25]. Alcune revisioni hanno mostrato una relazione tra somministrazione di IPP e sviluppo di infezione, anche da *Clostridium difficile* [26]. Secondo la conclusione di una revisione ci sono evidenze di bassa qualità a sostegno di una relazione tra IPP e il rischio di infezione da *Clostridium difficile* (CDI) [1]. Questa associazione è indebolita da una significativa eterogeneità metodologica e da bias di pubblicazione. Secondo i risultati rilevati la somministrazione degli IPP nella popolazione generale non sembra aumentare in modo significativo il rischio di CDI. D'altra parte però si raccomanda cautela nella prescrizione soprattutto con anziani fragili, ospedalizzati e ad alto rischio di infezione [1].

IPP e metabolismo. L'acidità e la pepsina gastrica sono necessari per dissociare la vitamina B12 dal cibo quindi la somministrazione continua di IPP potrebbe favorire una carenza vitaminica. Secondo gli studi la rilevanza clinica di questo possibile evento va ricercata negli anziani fragili o tra le persone con sindrome di Zollinger-Ellison, in terapia con IPP ad alte dosi e per un lungo periodo. [27] Si consiglia, ma non c'è una indicazione specifica a riguardo, il monitoraggio dei livelli della vitamina nei soggetti a rischio [28]

Gli inibitori della pompa protonica riducendo l'acidità gastrica, potrebbero inibire l'assorbimento del ferro. Questo effetto tuttavia è minimo, la terapia con IPP non è associata a un aumento del rischio di carenza di ferro [27].

Occorre inoltre precisare che non ci sono studi controllati che dimostrino una relazione chiara

tra uso degli IPP e rischio di fratture seppure alcuni studi e in particolare una metanalisi di studi osservazionali ha mostrato un lieve aumento del rischio di fratture del femore e delle vertebre nei soggetti trattati con IPP [29].

LA PRESCRIZIONE A CARICO DEL SSN

Gli inibitori della pompa protonica possono essere prescritti a carico del SSN nel rispetto delle note AIFA 1 e 48. [4, 23] Le note limitative prodotte da AIFA sono uno strumento normativo volto a definire gli ambiti di rimborsabilità di alcuni medicinali. Progressivamente le note sono diventate un mezzo per assicurare l'appropriatezza d'impiego dei farmaci: il medico infatti se da una parte è libero di prescrivere il farmaco dall'altra deve obbligatoriamente attenersi alla nota per poter prescrivere il farmaco a carico del SSN. E' bene segnalare che sulla base dei dati del rapporto OsMed permangono ancora livelli di inappropriatezza nell'utilizzo degli IPP.

Nota Aifa 1 [23]

La prescrizione a carico del SSN è limitata:

- alla prevenzione delle complicanze gravi del tratto gastrointestinale superiore;
- in trattamento cronico con farmaci antiinfiammatori non steroidei;
- in terapia antiaggregante con acido acetil salicilico a basse dosi;

purché sussista una delle seguenti condizioni:

- storia di pregresse emorragie digestive o di ulcera peptica non guarita con terapia eradicante;
- concomitante terapia con anticoagulanti e cortisonici;
- età avanzata.

Farmaci in nota: Esomeprazolo, Lansoprazolo, Omeprazolo Pantoprazolo, Misoprostolo.

In base alla nota 1 il medico deve valutare attentamente la storia clinica nel paziente e in caso di storia di emorragia digestiva o di malattia ulcerosa non guarita è consigliabile attuare la gastroprotezione. Si segnala invece la non rimborsabilità degli IPP nel trattamento a breve termine con FANS, quando i FANS sono associati a farmaci gastrolesivi (per esempio inibitori della ricaptazione della serotonina). Inoltre si osserva conflittualità con la nota 48 per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e viene sconsigliato l'uso in associazione con ASA + clopidogrel.

Nota Aifa 48 [4]

La prescrizione a carico del SSN è limitata ai seguenti periodi di trattamento e alle seguenti condizioni:

- Durata di trattamento 4 settimane (occasionalmente 6 settimane):
 - o ulcera duodenale o gastrica positive per *Helicobacter pylori*
 - o per la prima o le prime due settimane in associazione con farmaci eradicanti l'infezione
 - o ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa (primo episodio)
 - o malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (primo episodio)
- Durata di trattamento prolungata, da rivalutare dopo:
 - o un anno sindrome di Zollinger-Ellison
 - o ulcera duodenale o gastrica *Helicobacter pylori*-negativa recidivante
 - o malattia da reflusso gastroesofageo con o senza esofagite (recidivante).

Farmaci in nota:

Anti H2: Cimetidina, Famotidina, Nizatidina, Ranitidina, Roxatidina. Inibitori di pompa: Esomeprazolo, Lansoprazolo, Omeprazolo, Pantoprazolo, Rabeprazolo

CONCLUSIONI

Gli IPP sono farmaci indicati per il trattamento delle patologie acido correlate. Ovviamente questi farmaci, come tutte le terapie farmacologiche, non sono scevri da effetti collaterali. I benefici complessivi e il miglioramento della qualità della vita sono, nella maggior parte dei pazienti, superiori ai rischi, e naturalmente non vanno somministrati a quei pazienti per i quali non vi è una indicazione all'uso degli IPP. Si raccomanda quindi di attenersi scrupolosamente a quanto indicato nelle linee guida evidence based [2].

Bibliografia

- [1] Tleyjeh IM, Bin Abdulhak AA, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and clostridium difficile infection: a contemporary systematic review and meta-analysis. *PLoSOne* 2012;7.
- [2] Scarpignato C, Gatta L, et al. Effective and safe proton pump inhibitor therapy in acid-related diseases – A position paper addressing benefits and potential harms of acid suppression. *BMC Medicine* 2016;14:179.
- [3] Federazione Nazionale degli Ordini dei Medici Chirurghi e degli Odontoiatri. Codice di deontologia medica. 2014.
- [4] AIFA. Nota 48.
- [5] Feldman M, Peterson W. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *West J Med* 1993;159:555-9
- [6] Tsai HH, Chapman R, et al. Esomeprazole 20 mg ondemand is more acceptable to patients than continuous lansoprazole 15 mg in the long-term maintenance of endoscopy-negative gastro-oesophageal reflux patients: the COMMAND Study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:657-65.
- [7] Saber H, Ghanei M. Reflux disease: controversies between epidemiology and clinic. *Open Resp Med J* 2012;6:121-6.
- [8] Zagari RM, Fuccio L, Wallander MA, Johansson S, Fiocca R, Casanova S, Farahmand BY, Winchester CC, Roda E, Bazzoli F. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study. *Gut*. 2008 Oct;57(10):1354-9.
- [9] Lanza FL. A Guideline for prevention of NSAID-related ulcers complication. *Am J Gastroenterol* 2009;104:728-38.
- [10] Vane JR. Introduction: mechanism of action of NSAIDS. *British Journal of Rheumatology* 1996; 35(suppl.1):1-3
- [11] Osefo N, Ito T, et al. Gastric acid hypersecretory states: recent insights and advances. *Curr Gastroenterol Rep* 2009;11:433-41.
- [12] Ramage JK, Ahmed, A et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
- [13] Tonini M, Vigneri S, Savarino V, et al. Clinical pharmacology and safety profile of esomeprazole, the first enantiomerically pure proton pump inhibitor. *Digest liver disease* 2001;33:600-6.
- [14] Mullin JM, Gabello M, Murray LJ, et al. Proton pump inhibitors: action and reactions. *Drug Disc Today* 2009; 13/14:647-60.

- [15] Maton PN. Omeprazole. *N Engl J Med* 1991; 324:965-975.
- [16] Ness-Jensen E, Hveem K, El-Serag H, et al. Lifestyle intervention in gastroesophageal reflux disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:175-82.
- [17] Tonini M, Vigneri S, et al. Potential options to optimize therapy of gastroesophageal reflux disease with proton pump inhibitors. *Digestion* 2007;76:171-8.
- [18] Richter JE, Kahrilas PJ, et al. Efficacy and safety of esomeprazole compared with omeprazole in GERD patients with erosive esophagitis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2001;96:656-65.
- Castell DO, Kahrilas PJ, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:575-83.
- [19] Castell DO, Kahrilas PJ, et al. Esomeprazole (40 mg) compared with lansoprazole (30 mg) in the treatment of erosive esophagitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:575-83.
- [20] Labenz J, Armstrong D, et al. A randomized comparative study of esomeprazole 40 mg versus pantoprazole 40 mg for healing erosive oesophagitis: the EXPO study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:739-46.
- [21] Hawkey CJ, Karrasch JA, et al. Omeprazole compared with misoprostol for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;11:727-34.
- [22] Yeans ND, Tulassay Z, et al. A comparison of omeprazole with ranitidine for ulcers associated with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *N Engl J Med* 1998;338:719-26
- [23] AIFA. Nota 1.
- [24] Lundell L, Vieth M, et al. Systematic review: the effects of long-term proton pump inhibitor use on serum gastrin levels and gastric histology. *Alim Pharm Therap* 2015;6:649-63.
- [25] Bavishi C, DuPont HL. Systematic review: the use of proton pump inhibitors and increased susceptibility to enteric infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1269-1281.
- [26] Janarthanan S, Ditah, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea and proton pump inhibitor therapy: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1001-10.
- [27] Thomson ABR, Sauve MD, Kassam N, Kamitakahare H. Safety of the long-term use of proton pump inhibitors. *World J Gastroenterol* 2010;16(19):2323-2330.
- [28] Den Elzen WPJ, Groeneveld Y, De Ruijter W, et al. Long-term use of proton pump inhibitors and vitamin B12 status in elderly individuals. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27(6):491-7.
- [29] Zhou B, Huang Y, et al. Proton-pump inhibitors and risk of fractures: an update meta-analysis. *Osteoporos Int* 2016;27:339-47.
- [30] Lucen 20 mg e 40 mg compresse gastroresistenti: Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto.
- [31] Lucen 10 mg granulato gastroresistente per sospensione orale: Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto.



1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. LUCEN 20 mg compresse gastroresistenti. LUCEN 40 mg compresse gastroresistenti. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** 1 compressa contiene: 20 mg o 40 mg di esomeprazolo (come magnesio triidrato). Eccipienti: Lucen 20 mg: saccarosio 28 mg; Lucen 40 mg: saccarosio 30 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa gastroresistente. 20 mg: compressa rosa chiaro, allungata, biconvessa, rivestita con film. La compressa riporta da un lato la scritta 20 mg e dall'altro la scritta A/EH. 40 mg: compressa rosa, allungata, biconvessa, rivestita con film. La compressa riporta da un lato la scritta 40 mg e dall'altro la scritta A/EI. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.**

4.1. Indicazioni terapeutiche. LUCEN compresse è indicato per: **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE):** - trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva; - mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite; - trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). **In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e:** - guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e; - prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*. **Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS:** - guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS; - prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio. **Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa. Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison.**

4.2. Posologia e modo di somministrazione. Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di liquidi. **Non masticare o frantumare le compresse.** Nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le compresse possono anche essere disperse in mezzo bicchiere di acqua non gasata. Non utilizzare altri liquidi in quanto si potrebbe dissolvere il rivestimento gastroresistente. Mescolare fino a disperdere la compressa e bere il liquido con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare 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 disperdere le compresse in acqua non gasata e somministrarle mediante un sondino gastrico. È importante verificare attentamente l'appropriatezza della siringa e del sondino. Per le istruzioni sulla preparazione e somministrazione vedere paragrafo 6.6. **Adulti e adolescenti dai 12 anni di età: Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE):** - trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva: 40 mg una volta al giorno per 4 settimane. In caso di esofagite non cicatrizzata o di persistenza dei sintomi si raccomanda di prolungare il trattamento per altre 4 settimane. - trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite: 20 mg una volta al giorno. - trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE): 20 mg una volta al giorno nei pazienti che non sono affetti da esofagite. Se il controllo sintomatologico non dovesse essere raggiunto dopo 4 settimane di terapia, il paziente deve eseguire ulteriori indagini cliniche. Una volta risolta la sintomatologia, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto assumendo 20 mg una volta al giorno. Negli adulti può essere adottato un regime di assunzione di 20 mg una volta al giorno al bisogno, quando necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, non è raccomandato il successivo controllo dei sintomi adottando un regime di assunzione al bisogno. **Adulti: In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e:** - guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e; - prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*: 20 mg di LUCEN con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, 2 volte al giorno per 7 giorni. **Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS:** - guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS: la dose usuale è di 20 mg una volta al giorno per 4-8 settimane. - prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio: 20 mg una volta al giorno. **Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa:** 40 mg una volta al giorno per 4 settimane dopo prevenzione indotta dalla somministrazione e.v. del risanguinamento delle ulcere peptiche. **Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison:** Il dosaggio iniziale raccomandato è di 40 mg di LUCEN due volte al giorno. Il dosaggio deve essere adattato individualmente ed il trattamento proseguito sino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggior parte dei pazienti può essere controllata con dosi da 80 a 160 mg al giorno di esomeprazolo. Dosi superiori a 80 mg/die devono essere suddivise in due somministrazioni giornaliere. Bambini con meno di 12 anni di età: LUCEN non deve essere impiegato nei bambini con meno di 12 anni di età, in quanto non sono disponibili dati a riguardo. **Pazienti con funzionalità renale ridotta:** Nei pazienti con ridotta funzionalità renale non sono necessari adattamenti di dosaggio. In considerazione della limitata esperienza clinica, i pazienti con grave insufficienza renale devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti con funzionalità epatica ridotta:** Nei pazienti con compromissione epatica lieve o 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 LUCEN (vedere paragrafo 5.2). **Anziani:** Negli anziani non sono necessari adattamenti della dose. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità nota verso l'esomeprazolo, verso i sostituti benzimidazolici o verso qualunque altro componente della formulazione. 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 LUCEN potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi. Pazienti trattati per un lungo periodo (in particolare quelli sottoposti a trattamento per più di un anno) devono essere controllati regolarmente. I pazienti in regime terapeutico di trattamento al bisogno devono essere istruiti a contattare il loro medico qualora i sintomi avvertiti dovessero assumere un carattere diverso. Nei pazienti che seguono questo regime terapeutico devono essere tenute in considerazione le implicazioni dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo per le interazioni con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5). Nei pazienti a cui viene prescritto esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* devono essere tenute in considerazione le possibili interazioni con tutti i componenti della triplice terapia. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4, quindi controindicazioni ed interazioni della claritromicina devono essere prese in considerazione qualora la triplice terapia venga instaurata in pazienti già in trattamento con altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4, come cisapride. Questo medicinale 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. Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1). 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 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. Esomeprazolo, come tutti i farmaci antiacidi, può ridurre l'assorbimento di vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo deve essere preso in considerazione in pazienti in terapia a lungo termine con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per ridotto assorbimento di vitamina B12. 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. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel ed 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. 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 o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici). 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 possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio. Interferenza con test di laboratorio: Un aumento dei livelli di Cromogranina A (CgA) può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere interrotto almeno 5 giorni prima della determinazione di CgA (vedere paragrafo 5.1). **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre**

forme di interazione. Influenza di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci: Prodotti medicinali con assorbimento dipendente dal pH: La soppressione dell'acidità gastrica correlata al trattamento con esomeprazolo e altri inibitori di pompa protonica può diminuire o aumentare l'assorbimento di prodotti medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di prodotti medicinali come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità della digossina del 10% (fino al 30% in due soggetti su dieci). La tossicità da digossina è stata segnalata raramente. Tuttavia, si deve usare cautela quando esomeprazolo viene somministrato a dosi elevate nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve quindi essere rafforzato. Sono state segnalate interazioni tra omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica e 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/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 dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20mg/die) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir con 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%. 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-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir). La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la co-somministrazione di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata a causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo. Farmaci metabolizzati dal CYP2C19: L'esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Quando l'esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci potrebbero essere aumentate e potrebbe rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Ciò va tenuto in particolare considerazione quando l'esomeprazolo viene prescritto al bisogno. La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg promuove una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo promuove nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli plasmatici di minimi della fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo. Omeprazolo (40 mg/die) aumenta la C_{max} e l'AUC_r del voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%. 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 intervallo di normalità. Tuttavia, dopo la commercializzazione del prodotto, durante il trattamento concomitante, sono stati riportati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici. Omeprazolo così come esomeprazolo agisce da inibitore del CYP2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg a soggetti sani in uno studio cross-over, ha incrementato la C_{max} e l'AUC di cistolazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente. 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 un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica della cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride da sola non è ulteriormente allungato in seguito all'associazione di cisapride ed esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4). È stato dimostrato che l'esomeprazolo non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina e chinidina. 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. 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 di 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 esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di clopidogrel. **Meccanismo sconosciuto:** È stato riportato che i livelli sierici di tacrolimus aumentano se somministrato insieme ad esomeprazolo. In alcuni pazienti è stato rilevato un aumento della concentrazione ematica di metotressato quando somministrato insieme ad inibitori di pompa protonica. Se il metotressato viene somministrato ad alte dosi, deve essere presa in considerazione una interazione temporanea del trattamento con esomeprazolo. **Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo:** L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante con esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.) comporta un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo ed un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC_r dell'omeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni, tuttavia, deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine. Farmaci noti per indurre il CYP2C19 o il CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'erba di San Giovanni) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo in conseguenza di un aumento del metabolismo di esomeprazolo. **4.6. Gravidanza e allattamento.** Per LUCEN i dati clinici sull'esposizione in gravidanza sono insufficienti. Con omeprazolo, miscela racemica, non sono state osservate malformazioni o effetti fetotossici 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 embrionofetale. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, parto o sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco a donne in gravidanza deve avvenire con cautela. Non è noto se l'esomeprazolo sia escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi nelle donne che allattano, pertanto LUCEN non deve essere usato durante l'allattamento. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non è stato osservato nessun effetto. **4.8. Effetti indesiderati.** Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Nessuna di queste è risultata dose-correlata. Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza: Molto comune $\geq 1/10$; Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; Molto raro $< 1/10.000$; non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Patologie del sistema emolinfopoietico: Raro: leucopenia, trombocitopenia. Molto raro: agranulocitosi, pancitopenia. Disturbi del sistema immunitario: Raro: reazioni di ipersensibilità quali ad esempio 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); grave ipomagnesemia può essere correlata ad ipocalcemia. Ipomagnesemia può anche essere associata a ipopotassemia. Disturbi psichiatrici: Non comune: insonnia. Raro: agitazione, confusione, depressione. Molto raro: aggressività, allucinazioni. Patologie del sistema nervoso: Comune: cefalea. Non comune: capogiro, paraestesia, 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. 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 preesistente. Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo: Non comune: dermatiti, prurito, eruzione cutanea, orticaria. Raro: alopecia, fotosensibilità. Molto raro: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN). **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 concomitante insufficienza renale. Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella: Molto raro: ginecomastia. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** Raro: malessere, aumentata sudorazione. **4.9. Sovradosaggio.** L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale è attualmente 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. 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 misure di supporto generiche. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1. Proprietà farmacodi-**

namiche. Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa acida. Codice ATC: A02BC05. L'esomeprazolo è l'isomero S dell'omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione specifico e selettivo. L'esomeprazolo è un inibitore specifico della pompa acida a livello della cellula parietale. Entrambi gli isomeri dell'omeprazolo, R e S, hanno attività farmacodinamica simile. **Sito e meccanismo di azione:** L'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 sulla secrezione acida gastrica:** Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg l'effetto sulla secrezione acida si manifesta entro 1 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 sintomatica. La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore è rispettivamente del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg e del 97%, 92% e 56% per esomeprazolo 40 mg. 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. **Effetti terapeutici sull'inibizione acida:** L'esomeprazolo 40 mg promuove la guarigione dell'esofagite da reflusso in circa il 78% dei pazienti dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane. Una settimana di trattamento con esomeprazolo 20 mg b.i.d. in associazione con appropriati antibiotici promuove l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in circa il 90% dei pazienti. Dopo aver eseguito il trattamento di eradicazione per 1 settimana non è necessario proseguire la monoterapia con farmaci antisecretori per la guarigione dell'ulcera e la risoluzione dei sintomi in pazienti con ulcera duodenale non complicata. In uno studio clinico randomizzato, controllato *versus* placebo, in doppio cieco, pazienti con ulcera peptica sanguinante, endoscopicamente confermata, caratterizzata come Forrest la, lb, 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). A seguito dell'emostasi endoscopica, i pazienti sono stati trattati con 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa in bolo per 30 minuti, seguita da infusione continua di 8 mg/ora o da placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti sono stati trattati in aperto con esomeprazolo 40 mg per via orale per 27 giorni per la soppressione acida. Il risanguinamento entro 30 giorni è stato osservato nel 5,9% dei pazienti nel 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. **Altri effetti correlati all'inibizione acida:** Durante il trattamento con farmaci antisecretori è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di gastrina in risposta alla diminuita secrezione acida. Anche la CgA aumenta per la diminuita acidità gastrica. L'aumento del livello di CgA può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. I report dalla letteratura indicano che il trattamento con l'inibitore di pompa protonica deve essere interrotto almeno 5 giorni prima dell'inizio delle misurazioni di CgA. Se i livelli di CgA e gastrina non si sono normalizzati dopo 5 giorni, le misurazioni devono essere ripetute 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con esomeprazolo. 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 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 riduzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi motivo, compreso gli inibitori di pompa protonica, innalza la carica batterica gastrica, di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* e, nei pazienti ospedalizzati, forse anche da *Clostridium difficile*. In due studi con ranitidina, usata come principio attivo di confronto, LUCEN ha dimostrato un miglior effetto nella guarigione delle ulcere gastriche nei pazienti che assumono farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusi i COX-2 selettivi. In due studi con placebo, usato come confronto, LUCEN ha dimostrato un miglior effetto nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti che assumono farmaci antinfiammatori non steroidei (di età superiore a 60 anni e/o con precedenti di ulcera), inclusi i COX-2 selettivi. **Popolazione pediatrica:** In uno studio in pazienti pediatrici con MRGE (<1 anno a 17 anni) in trattamento a lungo termine con inibitori di pompa protonica, il 61% dei bambini sviluppava un minor grado di iperplasia delle cellule enterocromaffini, senza alcuna rilevanza clinica nota e senza sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi. **5.2. Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento e distribuzione:** L'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 totale 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%. 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. L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo, sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica. **Metabolismo ed eliminazione:** L'esomeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo dell'esomeprazolo è dipendente dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione di idrossi- e desmetil metaboliti dell'esomeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfonato che rappresenta il principale metabolita plasmatico. I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui rapidi metabolizzatori forniti di 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 dell'esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata a 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. 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 dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida. Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene escreto come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine. **Popolazione di pazienti particolari:** 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, la media dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo era approssimativamente più alta del 100% nei lenti metabolizzatori rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio di concentrazione plasmatica era aumentato di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'esomeprazolo. Il metabolismo dell'esomeprazolo non è significativamente modificato nei soggetti anziani (71-80 anni). Dopo una singola somministrazione di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva 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 dell'esomeprazolo. Pazienti con disfunzioni di organo: Il metabolismo di esomeprazolo nei pazienti con disfunzioni epatiche lievi - moderate può essere compromesso. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche con conseguente raddoppiamento dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo dell'esomeprazolo. Quindi nei pazienti con disfunzione grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo ed i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno. 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 ridotta. **Popolazione pediatrica: Adolescenti dai 12 ai 18 anni di età:** Dopo somministrazioni ripetute di esomeprazolo 20 mg e 40 mg, l'esposizione totale (AUC) ed il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica del farmaco (t_{max}) nei soggetti di 12-18 anni sono risultati simili a quelli osservati negli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo. **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** Gli studi preclinici convenzionali di tossicità, genotossicità e tossicità della riproduzione con somministrazioni ripetute non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Gli studi di cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali modificazioni osservate nei ratti 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. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1. Elenco degli eccipienti.** Glicerolo monostearato 40-55, iprolosa, ipromellosa, ferro ossido (compresse da 20 mg e 40 mg; rosso-bruno; compresse da 20 mg; giallo) (E 172), magnesio stearato, acido metacrilico copolimerizzato etilacrilato (1:1) dispersione al 30%, cellulosa microcristallina, paraffina sintetica, macrogoli, polisorbato 80, crospovidone, sodio stearyl fumarato, zucchero granulare (saccarosio e amido di mais), talco, diossido di titanio (E 171), trietil citrato. **6.2. Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3. Periodo di validità.** 3 anni. Nelle zone climatiche III e IV: 2 anni per le compresse da 40 mg e 18 mesi per le compresse da 20 mg. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** Flacone di polietilene a prova di manomissione, con tappo a vite in polipropilene fornito di capsula dissecante. Blister in alluminio. LUCEN 20 mg confezioni in flacone da: 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (28x5) com-

presse. LUCEN 20 mg confezioni in blister o wallet blister da: 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 compresse. LUCEN 40 mg confezioni in flacone da: 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (28x5) compresse. LUCEN 40 mg confezioni in blister o wallet blister da: 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Somministrazione attraverso sondino gastrico: 1. Mettere la compressa in un'appropriata siringa e riempire la siringa 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. Disperdere la compressa agitando immediatamente la siringa per circa 2 minuti. 3. Tenere la siringa rivolta verso l'alto e controllare che nel cono non ci siano ostruzioni. 4. Innestare il sondino nella siringa mantenendo la posizione sopradescritta. 5. Agitare la siringa e posizionarla con il cono rivolto 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 il cono verso l'alto per prevenire l'ostruzione dello stesso). 6. Girare la siringa con il cono verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nel sondino. La procedura va ripetuta fino allo svuotamento della siringa. 7. Nel caso si dovesse sciacquare il sedimento rimasto nella siringa, riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere le operazioni dal punto 5. Per alcuni sondini è necessario usare 50 ml. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A. Via Lungo L'Emo 7 - 50015 Bagno a Ripoli (FI). Su licenza: AstraZeneca AB. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** 20 mg compresse gastroresistenti, 2 compresse in flacone - AIC: 035367010. 20 mg compresse gastroresistenti, 5 compresse in flacone - AIC: 035367022. 20 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in flacone - AIC: 035367034. 20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in flacone - AIC: 035367046. 20 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in flacone - AIC: 035367059. 20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in flacone - AIC: 035367061. 20 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in flacone - AIC: 035367073. 20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in flacone - AIC: 035367085. 20 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in flacone - AIC: 035367097. 20 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in flacone - AIC: 035367109. 20 mg compresse gastroresistenti, 140 (28x5) compresse in flacone - AIC: 035367224. 20 mg compresse gastroresistenti, 3 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367236. 20 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367248. 20 mg compresse gastroresistenti, 7x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367251. 20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367263. 20 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367275. 20 mg compresse gastroresistenti, 25x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367287. 20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367299. 20 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367301. 20 mg compresse gastroresistenti, 50x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367313. 20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367325. 20 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367337. 20 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367349. 20 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367352. 20 mg compresse gastroresistenti, 100x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367364. 20 mg compresse gastroresistenti, 140 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367376. 40 mg compresse gastroresistenti, 2 compresse in flacone - AIC: 035367111. 40 mg compresse gastroresistenti, 5 compresse in flacone - AIC: 035367123. 40 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in flacone - AIC: 035367135. 40 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in flacone - AIC: 035367147. 40 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in flacone - AIC: 035367150. 40 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in flacone - AIC: 035367162. 40 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in flacone - AIC: 035367174. 40 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in flacone - AIC: 035367186. 40 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in flacone - AIC: 035367198. 40 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in flacone - AIC: 035367200. 40 mg compresse gastroresistenti, 140 (28x5) compresse in flacone - AIC: 035367212. 40 mg compresse gastroresistenti, 3 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367388. 40 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367390. 40 mg compresse gastroresistenti, 7x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367402. 40 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367414. 40 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367426. 40 mg compresse gastroresistenti, 25x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367438. 40 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367440. 40 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367453. 40 mg compresse gastroresistenti, 50x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367465. 40 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367477. 40 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367489. 40 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367491. 40 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367503. 40 mg compresse gastroresistenti, 100x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367515. 40 mg compresse gastroresistenti, 140 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367527. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 5 Febbraio 2002. Data dell'ultimo rinnovo: 10 Marzo 2010. **10. DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL TESTO.** Maggio 2014.

CONFEZIONI	PREZZO AL PUBBLICO	CLASSE	NOTA	PREZZO IN VIGORE DAL
20 mg 14 cpr blister	€ 7,08*	A	48+1	08/04/2011
40 mg 14 cpr blister	€ 8,89*	A	48+1	08/04/2011

*Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE. LUCEN 10 mg granulato gastroresistente per sospensione orale, in bustina. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** Ogni bustina contiene: 10 mg di esomeprazolo (come magnesio triidrato). Eccipienti: saccarosio 6,8 mg e glucosio 2,8 mg. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Granulato gastroresistente per sospensione orale, in bustina. Granuli fini giallo pallido. Possono essere visibili granuli bruni. **4. INFORMAZIONI CLINICHE. 4.1. Indicazioni terapeutiche.** Lucen sospensione orale è principalmente indicato per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) nei bambini da 1 a 11 anni di età. **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE):** - trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva dimostrata endoscopicamente; - trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE); Lucen sospensione orale, può essere usato anche nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse gastroresistenti dispersibili di Lucen. Per le indicazioni nei pazienti dai 12 anni di età si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Lucen compresse gastroresistenti. **4.2. Posologia e modo di somministrazione. Posologia: Popolazione pediatrica: Bambini da 1 a 11 anni di età con peso corporeo ≥ 10 kg:** Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE): - Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva dimostrata endoscopicamente: Peso ≥ 10 - <20 kg: 10 mg una volta al giorno per 8 settimane. Peso ≥ 20 kg: 10 mg o 20 mg una volta al giorno per 8 settimane. - Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE): 10 mg una volta al giorno fino ad 8 settimane. Dosi superiori a 1 mg/kg/die non sono state studiate. **Bambini al di sotto di 1 anno di età:** L'esperienza di trattamento con esomeprazolo nei bambini al di sotto di 1 anno di età è limitata e pertanto il trattamento non è raccomandato in questa fascia d'età (vedere paragrafo 5.1). **Adulti ed adolescenti dai 12 anni di età:** Per la posologia nei pazienti dai 12 anni di età si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Lucen compresse gastroresistenti. **Popolazioni speciali: Pazienti con funzione renale compromessa:** Nei pazienti con ridotta funzionalità renale non sono necessari adattamenti di dosaggio. In considerazione della limitata esperienza clinica, i pazienti con grave insufficienza renale devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti con funzione epatica compromessa:** Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto un adattamento della dose. Nei pazienti di età > 12 anni con compromissione epatica grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg di Lucen. Nei bambini di 1-11 anni con compromissione epatica grave non deve essere superata la dose massima di 10 mg (vedere paragrafo 5.2). **Modo di somministrazione:** Per la dose da 10 mg, svuotare il contenuto di una bustina da 10 mg in un bicchiere contenente 15 ml di acqua. Per la dose da 20 mg, svuotare il contenuto di due bustine da 10 mg in un bicchiere contenente 30 ml di acqua. Non usare acqua gasata. Mescolare il contenuto fino ad ottenere la dispersione del granulato e lasciare addensare per alcuni minuti. Mescolare di nuovo e bere il contenuto entro 30 minuti. I granuli non devono essere masticati o frantumati. Sciacquare il bicchiere con 15 ml di acqua per assumere tutti i granuli. Per i pazienti con sondino nasogastrico o gastrico: vedere paragrafo 6.6 per la preparazione e le istruzioni per la somministrazione. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità nota verso l'esomeprazolo, verso i sostituti benzimidazolici o verso qualunque altro componente della formulazione. 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 Lucen potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi. Pazienti trattati per un lungo periodo (in particolare quelli sottoposti a trattamento per più di un anno) devono essere controllati regolarmente. Il trattamento a lungo termine è indicato negli adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età in poi, vedere paragrafo 4.1). I pazienti in regime terapeutico di trattamento al bisogno devono essere istruiti a contattare il loro medico qualora i sintomi avvertiti dovessero assumere un carattere diverso. Il trattamento al bisogno non è stato studiato nei bambini e quindi non è indicato in questo gruppo di pazienti. Nei pazienti che seguono questo regime terapeutico devono essere tenute in considerazione le implicazioni dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche dell'esomeprazolo per le interazioni con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5). La specialità medicinale contiene saccarosio e glucosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Il trattamento con inibitori di pompa protonica può comportare un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1) 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 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. Esomeprazolo, come tutti i farmaci antiacidi, può ridurre l'assorbimento di vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo deve essere preso in considerazione in pazienti in terapia a lungo termine con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per ridotto assorbimento di vitamina B12. 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. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel ed 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. 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 o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici). 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 possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio. **Interferenza con test di laboratorio:** Un aumento dei livelli di Cromogranina A (CgA) può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere interrotto almeno 5 giorni prima della determinazione di CgA (vedere paragrafo 5.1). **4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione. Influenza dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci: Prodotti medicinali con assorbimento dipendente dal pH:** La soppressione dell'acidità gastrica correlata al trattamento con esomeprazolo e altri inibitori di pompa protonica può diminuire o aumentare l'assorbimento di prodotti medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di prodotti medicinali come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità della digossina del 10% (fino al 30% in due soggetti su dieci). La tossicità da digossina è stata segnalata raramente. Tuttavia, si deve usare cautela quando esomeprazolo viene somministrato a dosi elevate nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve quindi essere rafforzato. Sono state segnalate interazioni tra omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica e 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/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 dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20mg/die) 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%. 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 lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir). La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la co-somministrazione di esomeprazolo e nelfinavir è

controindicata a causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo. **Farmaci metabolizzati dal CYP2C19:** L'esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Quando l'esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci potrebbero essere aumentate e potrebbe rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Ciò va tenuto in particolare considerazione quando l'esomeprazolo viene prescritto al bisogno. La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg promuove una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo promuove nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli plasmatici minimi della fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche della fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo. L'omeprazolo (40 mg/die) aumenta la C_{max} e l'AUC₀₋₂₄ del voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%. 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 intervallo di normalità. Tuttavia, dopo la commercializzazione del prodotto, durante il trattamento concomitante, sono stati segnalati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Si raccomanda il monitoraggio del paziente all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici. Omeprazolo così come esomeprazolo agisce da inibitore del CYP2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg a soggetti sani in uno studio cross-over, ha incrementato la C_{max} e l'AUC di clostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente. 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 un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica della cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione della cisapride da sola non è ulteriormente allungato in seguito all'associazione di cisapride ed esomeprazolo. È stato dimostrato che l'esomeprazolo non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina e chindina. 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. 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 di 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 esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di clopidogrel. **Meccanismo sconosciuto:** È stato riportato che i livelli sierici di tacrolimus aumentano se somministrato insieme ad esomeprazolo. In alcuni pazienti è stato rilevato un aumento della concentrazione ematica di metotressato quando somministrato insieme ad inibitori di pompa protonica. Se il metotressato viene somministrato ad alte dosi, deve essere presa in considerazione una interruzione temporanea del trattamento con esomeprazolo. **Influenza di altri farmaci sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo:** L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante con esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.) promuove un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo ed un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC₀₋₂₄ dell'omeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni, tuttavia, deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine. Il trattamento a lungo termine è indicato negli adulti e negli adolescenti (dai 12 anni di età in poi, vedere paragrafo 4.1). Farmaci noti per indurre il CYP2C19 o il CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'erba di San Giovanni) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo in conseguenza di un aumento del metabolismo di esomeprazolo. **4.6. Gravidanza e allattamento.** Per Lucen i dati clinici sull'esposizione in gravidanza sono insufficienti. Con l'omeprazolo, miscela racemica, non sono state osservate malformazioni o effetti fetotossici 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 embrionico. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla gravidanza, parto o sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco a donne in gravidanza deve avvenire con cautela. Non è noto se l'esomeprazolo venga escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi nelle donne che allattano, pertanto Lucen non deve essere usato durante l'allattamento. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Non è stato osservato nessun effetto. **4.8. Effetti indesiderati.** Le seguenti reazioni avverse sono state identificate sospettate durante gli studi clinici condotti con l'esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Nessuna di queste è risultata dose-correlata. 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 ≥1/10.000, <1/1000; molto raro < 1/10.000; non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). **Patologie del sistema emolinfopoietico:** Molto 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 anche essere associata a ipopotassiemia. **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. 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 preesistente. **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). **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 concomitante insufficienza renale. **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella:** Molto raro: ginecomastia. **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione:** Raro: malessere, aumentata sudorazione. **4.9. Sovradosaggio.** L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale è attualmente 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. 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 misure di supporto generiche. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1. Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa acida. Codice ATC: A02BC05. L'esomeprazolo è lisomero S dell'omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione specifico e selettivo. L'esomeprazolo è un inibitore specifico della pompa acida a livello della cellula parietale. Entrambi gli isomeri dell'omeprazolo, R e S, hanno attività farmacodinamica simile. **Sito e meccanismo di azione:** L'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 sulla secrezione acida gastrica:** Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo da 20 mg e 40 mg, l'effetto sulla secrezione acida si manifesta entro 1 ora. Dopo somministrazioni ripetute con esomeprazolo da 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 da 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 sintomatica. La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore è rispettivamente pari al 76%, 54% e 24% per l'esomeprazolo da 20 mg, e pari al 97%, 92% e 56% per l'esomeprazolo da 40 mg. 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. **Effetti terapeutici sull'inibizione acida:** L'esomeprazolo da 40 mg promuove la guarigione dell'esofagite da reflusso in circa il 78% dei pazienti dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane. **Altri effetti correlati all'inibizione acida:** Durante il trattamento con farmaci antisecretori è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di gastrina in risposta alla diminuita secrezione acida. Anche la CgA aumenta per la diminuita acidità gastrica. L'aumento del livello di CgA può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. I report dalla letteratura indicano che il trattamento con l'inibitore di pompa protonica deve essere interrotto almeno 5 giorni prima dell'inizio delle misurazioni di CgA. Se i livelli di CgA e gastrina non sono normalizzati dopo 5 giorni, le misurazioni devono essere ripetute 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con esomeprazolo. 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 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 riduzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi motivo, compreso gli inibitori di pompa protonica, innalza la carica batterica gastrica di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibi-

tori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* e, nei pazienti ospedalizzati, forse anche da *Clostridium difficile*. **Popolazione pediatrica: Bambini con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) da 1 a 11 anni di età:** In uno studio multicentrico a gruppi paralleli, 109 pazienti con MRGE dimostrata endoscopicamente (da 1 a 11 anni di età) sono stati trattati con Lucon una volta al giorno per 8 settimane al fine di valutare la sicurezza e la tollerabilità. Il dosaggio per peso corporeo del paziente era il seguente: Peso < 20 kg: 5 mg o 10 mg di esomeprazolo una volta al giorno. Peso ≥ 20 kg: 10 mg o 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno. I pazienti sono stati caratterizzati endoscopicamente in base alla presenza o assenza di esofagite erosiva. 53 pazienti avevano al tempo basale esofagite erosiva. Dei 45 pazienti sottoposti a follow-up endoscopico, 42 (93,3%) avevano risolto (88,9%) o migliorato (4,4%) la loro esofagite erosiva dopo 8 settimane di trattamento. **Bambini con MRGE da 0 a 11 mesi di età:** In uno studio controllato verso placebo (98 pazienti di età compresa tra 1 e 11 mesi) sono state valutate l'efficacia e la sicurezza dell'esomeprazolo in pazienti con segni e sintomi di MRGE. 1 mg/kg di esomeprazolo è stato somministrato una volta al giorno per due settimane (fase in aperto) e 80 pazienti sono stati inclusi per un periodo aggiuntivo di 4 settimane (fase in doppio cieco per la valutazione delle interruzioni del trattamento). Riguardo l'endpoint primario, tempo di interruzione dovuto ad un peggioramento dei sintomi, non ci sono state differenze significative tra esomeprazolo e placebo. In uno studio controllato verso placebo (52 pazienti di età inferiore ad 1 mese) sono state valutate l'efficacia e la sicurezza in pazienti con sintomi di MRGE. 0,5 mg/kg di esomeprazolo sono stati somministrati una volta al giorno per un minimo di 10 giorni. Non ci sono state differenze significative tra esomeprazolo e placebo nell'endpoint primario, variazione del basale del numero di episodi sintomatici di MRGE. I risultati degli studi pediatrici hanno mostrato inoltre che il trattamento con 0,5 mg/kg e 1,0 mg/kg di esomeprazolo in bambini di età inferiore 1 mese e di età tra 1 e 11 mesi, rispettivamente, ha ridotto la percentuale media di tempo con pH intra-esofageo <4. Il profilo di sicurezza è risultato essere simile a quello osservato negli adulti. In uno studio in pazienti pediatrici con MRGE (<1 anno a 17 anni) in trattamento a lungo termine con inibitori di pompa protonica, il 61% dei bambini sviluppava un minor grado di iperplasia delle cellule enterocromaffini, senza alcuna rilevanza clinica nota e senza sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi. **5.2. Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento e distribuzione:** L'esomeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato per via orale in forma di granuli gastroresistenti. *In vivo*, la conversione a R-isomero è irrilevante. L'assorbimento dell'esomeprazolo è rapido, con picchi di livelli plasmatici riscontrabili approssimativamente 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. La biodisponibilità totale è pari al 64% dopo una singola somministrazione di 40 mg ed arriva all'89% dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Per il dosaggio da 20 mg di esomeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%. 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. L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento dell'esomeprazolo, sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica. **Metabolismo ed eliminazione:** L'esomeprazolo è metabolizzato completamente dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo dell'esomeprazolo è dipendente dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione di idrossi- e desmetil metaboliti di esomeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfonato, che rappresenta il principale metabolita plasmatico. I parametri sotto riportati riflettono principalmente la farmacocinetica negli individui metabolizzatori rapidi, forniti di un enzima CYP2C19 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 dell'esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. La farmacocinetica dell'esomeprazolo è stata studiata fino a dosi di 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 proporzionale alla dose dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute alla diminuzione dell'effetto di primo passaggio metabolico e della clearance sistemica, probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata dall'esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato. 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 dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida. Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene escreto come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine. **Popolazione di pazienti particolari:** 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 dell'esomeprazolo sia principalmente catalizzato attraverso il CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo era approssimativamente più alta del 100% nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio di concentrazione plasmatica era aumentato di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'esomeprazolo. Il metabolismo dell'esomeprazolo non è modificato significativamente nei soggetti anziani (71-80 anni). Dopo una singola somministrazione di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva 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 dell'esomeprazolo. Il metabolismo dell'esomeprazolo nei pazienti con disfunzioni epatiche lievi - moderate può essere compromesso. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche con conseguente raddoppiamento dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo dell'esomeprazolo. Quindi nei pazienti con disfunzione grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo e i suoi metaboliti principali non mostrano alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno. 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 ridotta. **Popolazione pediatrica: Adolescenti dai 12 ai 18 anni di età:** Dopo somministrazioni ripetute di esomeprazolo da 20 mg e 40 mg, l'esposizione totale (AUC) ed il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica del farmaco (t_{max}) negli adolescenti di 12-18 anni sono risultati simili a quelli osservati negli adulti. **Bambini da 1 a 11 anni di età:** Dopo somministrazioni ripetute di 10 mg di esomeprazolo, l'esposizione totale (AUC) osservata all'interno dell'intervallo di età da 1 a 11 anni è risultata simile, e l'esposizione era simile a quella degli adolescenti e degli adulti trattati con la dose di 20 mg. Dopo somministrazioni ripetute di 20 mg di esomeprazolo, l'esposizione totale (AUC) era più elevata nei bambini da 6 a 11 anni rispetto a quella osservata negli adolescenti e negli adulti trattati con la medesima dose. **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** Gli studi preclinici convenzionali di tossicità, genotossicità e tossicità della riproduzione con somministrazioni ripetute non hanno evidenziato particolari rischi per l'uomo. Gli studi di cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali modificazioni osservate nei ratti 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. Rispetto a quanto osservato negli animali adulti, non sono stati osservati effetti tossici nuovi o inattesi nei ratti e nei cani giovani in seguito a somministrazione di esomeprazolo per 3 mesi. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1. Elenco degli eccipienti. Granuli di esomeprazolo:** Glicerolo monostearato 40-55, Idrossipropil cellulosa, Ipromellosa, Magnesio stearato, Acido metacrilico etile acrilato copolimero (1:1) dispersione al 30%, Polisorbato 80, Saccarosio sfere (saccarosio e amido di mais), Talco, Trietil citrato. **Granuli inerti:** Acido citrico anidro (per la regolazione del pH), Crospovidone, Glucosio, Idrossipropil cellulosa, Ferro ossido giallo (E172), Gomma Xantana. **6.2. Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3. Periodo di validità.** 3 anni. Il prodotto deve essere assunto entro 30 minuti dalla ricostituzione. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Non ci sono istruzioni particolari per la conservazione. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** Confezione da 28 bustine. Bustine (contenenti granuli) formate da 3 strati: polietilene tereftalato (PET), alluminio, polietilene a bassa densità (LDPE) che protegge i granuli dall'umidità. **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Per i pazienti con sondino nasogastrico o gastrico: 1) Per somministrare una dose di 10 mg, aggiungere il contenuto di una bustina da 10 mg a 15 ml di acqua. 2) Per somministrare una dose di 20 mg, aggiungere il contenuto di due bustine da 10 mg a 30 ml di acqua. 3) Mescolare. 4) Lasciare addensare per alcuni minuti. 5) Mescolare di nuovo. 6) Prelevare la sospensione con una siringa. 7) Iniettare attraverso il sondino, di diametro pari a 6 French o superiore, nello stomaco entro 30 minuti dalla ricostituzione. 8) Riempire di nuovo la siringa con 15 ml di acqua per la dose da 10 mg e con 30 ml di acqua per la dose da 20 mg. 9) Agitare ed iniettare il contenuto rimasto dal sondino nasogastrico o gastrico nello stomaco. La sospensione non utilizzata deve essere scartata. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A. Via Lungo L'Enza 7 - 50015 Bagno a Ripoli (FI) **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Lucon 10 mg granulato gastroresistente per sospensione orale, 28 bustine PET/AL/LDPE - AIC: 035367554. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Prima autorizzazione: 02 Aprile 2009. Data dell'ultimo rinnovo: 10 Marzo 2010. **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO.** Maggio 2014.

CONFEZIONI

10 mg gran. per sosp 28 buste

PREZZO AL PUBBLICO

€ 18,42*

CLASSE

A

NOTA

48+1

*Prezzo comprensivo delle riduzioni temporanee di cui alle Determinazioni AIFA 3 luglio 2006 e 27 settembre 2006.

LUCEN® 40 mg
esomeprazolo

COMPRESSE GASTRORESISTENTI

- **MRGE con esofagite: trattamento dell'esofagite** da reflusso erosiva **40 mg una volta al giorno per 4 settimane**. In caso di esofagite non cicatrizzata o di persistenza dei sintomi si raccomanda di **prolungare il trattamento per altre 4 settimane**.^[30]
- **Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche**, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa: **40 mg una volta al giorno per 4 settimane** dopo prevenzione indotta dalla somministrazione e.v. del risanguinamento delle ulcere peptiche.^[30]



CLASSE A
Nota 48 Nota 1

LUCEN® 20 mg
esomeprazolo

COMPRESSE GASTRORESISTENTI

- **Mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive della MRGE in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite:** 20 mg una volta al giorno.^[30]
- **MRGE sintomatica (senza esofagite):** 20 mg una volta al giorno per 4 settimane. Una volta risolta la sintomatologia negli adulti il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto con **20 mg al bisogno**.^[30]
- **Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS:** 20 mg una volta al giorno per 4-8 settimane.^[30]
- **Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio:** 20 mg una volta al giorno.^[30]
- **Guarigione dell'ulcera duodenale H. pylori positiva e prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche associate a H. Pylori:** 20 mg con amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg, 2 volte al giorno per 7 giorni.^[30]

LUCEN® 10 mg
esomeprazolo

GRANULATO GASTRORESISTENTE PER SOSPENSIONE ORALE

- È principalmente indicato per il trattamento della malattia da reflusso gastroesofago (MRGE) nei bambini da 1 a 11 anni di età.^[31]
- Può essere usato anche nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse gastroresistenti dispersibili di Lucen.*^[31]



Prima di prescrivere e per informazioni complete sul medicinale (indicazioni terapeutiche, posologia e modo di somministrazione, controindicazioni, avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego, effetti indesiderati, ecc.) consultare il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto allegati: Lucen 20 mg e 40 mg compresse gastroresistenti; Lucen 10 mg granulato gastroresistente per sospensione orale.

* Per le indicazioni nei pazienti dai 12 anni di età si rimanda al Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto di Lucen 20 mg e 40 mg compresse gastroresistenti.

Dep presso AIFA in data 20/07/2017

LUCE 17 01

A00520

malesci