



## UNA SCELTA INDEROGABILE: L'AGGREGAZIONE DI AZIENDE TRA FARMACISTI

di Alessandro Maria Caccia e Giancarlo Esperti

La Storia insegna che tutti i grandi cambiamenti, laddove intrapresi solamente da pochi privilegiati in posizione dominante, non solo hanno richiesto indicibili sacrifici, ma sono finite in gravi delusioni. A tale proposito, Luigi Sturzo ammoniva: *“Non sono mai le masse che fanno le rivoluzioni e a loro profitto; ma sono le classi di dominio che si servono anche delle masse, ove occorra, per fare le rivoluzioni”*. In altre parole, le trasformazioni istituzionali non si realizzano catapultandole dall'alto, ma elaborandole dal basso. Del resto, la nostra stessa Costituzione introduce il concetto di democrazia partecipativa (art.li 1-3-49) giacché essa auspica l'intervento diretto dei cittadini e non il consenso passivo, cioè l'adesione incondizionata ai prodotti politici confezionati dall'alto dai professionisti del potere. Queste norme qualificanti, a nostro avviso, dovrebbero illuminare anche l'attività delle aziende di distribuzione tra farmacisti per una aggregazione seria, convinta, funzionale e, soprattutto, realizzata dal basso, democraticamente. Da oltre trent'anni assistiamo a discussioni, convegni, tavole rotonde, meeting e via dicendo. Ci sono state infinite edizioni di *“Dove va la farmacia”*. Molte chiacchiere, pochi fatti. Ora, occorre mettere un punto fermo e ragionare con fredde concretezza. Gran parte delle aziende tra farmacisti si allarga sul territorio per recuperare il fatturato di un tempo, ormai perduto sia per la diminuzione dei prezzi, sia per la poca fedeltà dei soci. Niente di più errato. L'espansione sul territorio comporta spese; mentre perseguire l'incremento del fatturato dei soci è un'operazione a costo zero. Adesso siamo giunti alla resa dei conti. Il capitale entrerà a fine anno nel sistema farmacia. Se ciò non accadrà, se qualche scaltro ripensamento metterà in discussione l'art. 32 del Ddl sulla liberalizzazione, il capitale entrerà lo stesso. Non si avvarrà della porta principale, ma scardinerà la finestra completando la rovina del sistema italiano di farmacia già colpito dalla fascia C, quorum, distanze, pianta organica, eccetera. Ovviamente, non possiamo compiacerci di ciò, ma i tempi mutano indipendentemente dalle nostre volontà e sentimenti. Non possiamo nascondere una certa nostalgia della Farmacia degli anni '80. Certamente vi erano difficoltà anche allora, ma le istituzioni erano ben consapevoli delle significative funzioni della farmacia, quale capillare presidio sanitario sull'intero territorio nazionale, dalla più piccola frazione di montagna ai dispensari dei borghi remoti, ai centri storici e alle periferie degradate. Nel 2009, se ricordiamo bene, il collega Giacomo Leopardi, in una riunione, affermò: *“Il farmacista oggi rimpiange il passato, soffre il presente, teme il futuro”*. Mai parole più sagge sono state pronunciate da un personaggio che, per oltre mezzo secolo, è stato l'insostituibile punto di riferimento culturale e professionale per il ruolo e lo sviluppo della Farmacia italiana. Le cose, dicevamo, oggi sono cambiate. La globalizzazione ha prodotto concentrazioni di ricchezza in poche mani e crisi per gran parte della società. Mastodontiche multinazionali della distribuzione farmaceutica hanno invaso i mercati soffocando e fagocitando le piccole, tradizionali aziende. Ma l'aspetto peggiore del liberismo selvaggio è stato il ridimensionamento del Welfare State. In tale inquietante quadro si è avuta una forte riduzione del finanziamento per l'assistenza farmaceutica pubblica. L'onere per le patologie minori pesa sull'assistito che, molte volte, con una pensione minima, deve rinunciare alle cure. Né possiamo dimenticare che, nel

passato, in molte regioni italiane sorsero cooperative di farmacisti come autentiche infrastrutture di servizio e a difesa dei legittimi interessi di categoria. Fin d'allora, l'associazionismo si rivelò la strada obbligata per una gestione imprenditoriale collettiva, tesa ad evitare la creazione di monopoli. Più tardi, si ebbe il superamento del *“cooperativismo puro”* per ottenere la convergente partecipazione sul mercato di tutte le aziende di farmacisti, indipendentemente dalla loro ragione sociale. Nel frattempo sorsero Federfarma Servizi e FerderfarmaCo. per potenziare, valorizzare e aprire nuove prospettive ai modelli di cooperazione. Rinfrescati i ricordi, avanziamo alcuni interrogativi: vogliamo una buona volta stabilire e programmare i rapporti con le aziende di distribuzione tra farmacisti? O vogliamo seguitare a coltivare individualmente il proprio orticello? Vogliamo associarci alle citate Aziende, territorialmente più vicine, per la consegna dei mancanti? Superfluo ribadire che tale soluzione permette di ristornare quei decimi di punto che i colleghi, con affanno, cercano altrove. Molti colleghi, già oggi, oltre che servirsi presso la propria cooperativa, si appoggiano ad una o più consorelle presenti sul territorio. Se le Farmacie entrassero in questo ordine di idee, si creerebbe una rete associativa dal basso dove la maggior parte del fatturato rimarrebbe nella grande famiglia di aziende tra farmacisti. Da parte loro, i rappresentanti di dette aziende devono cessare di contrapporsi e competere tra loro, dissanguandosi vanamente. Si riuniscano, discutano, sviluppino un progetto unitario (fusioni), accolgano gli input del Sindacato e delle nostre Associazioni di secondo livello. Osservate cosa sta succedendo, in questi giorni, nel mondo delle BCC (Banche di Credito Cooperativo), mondo molto affine alla nostra distribuzione: si fonderanno in una unica Holding (o più di una) per poter restare sul mercato. E se non lo faranno in autodeterminazione, il Governo imporrà loro un patrimonio minimo tale che lo dovranno fare per forza. Prendiamo esempio e anticipiamo le tappe da percorrere per rendere meno dannoso l'inevitabile ingresso del capitale e affrontare il futuro con maggiori certezze.



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Nexium Control 20 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di esomeprazolo (come magnesio triidrato). **Eccipienti (i) con effetti noti:** ogni compressa gastroresistente contiene 28 mg di saccarosio. Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente. Compressa rosa chiaro, allungata, biconvessa, rivestita con film marcata con '20 mg' da un lato e A/EH sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

**4.1 Indicazioni terapeutiche** Nexium Control è indicato negli adulti per il trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido).

**4.2 Posologia e modo di somministrazione** **Posologia** La dose raccomandata è di 20 mg di esomeprazolo (una compressa) al giorno. Potrebbe essere necessario assumere le compresse per 2-3 giorni consecutivi per ottenere il miglioramento dei sintomi. La durata del trattamento è fino a 2 settimane. Una volta ottenuta la completa scomparsa dei sintomi, il trattamento deve essere interrotto. Se non si ottiene la risoluzione dei sintomi entro 2 settimane di trattamento continuo, il paziente deve consultare un medico. **Popolazioni particolari** **Pazienti con compromissione renale** Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con funzione renale compromessa. Data la limitata esperienza in pazienti con grave insufficienza renale, tali pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2). **Pazienti con compromissione epatica** Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata. Tuttavia, i pazienti con compromissione epatica grave devono essere consigliati da un medico prima di assumere Nexium Control (vedere paragrafo 4.4 e 5.2). **Pazienti anziani (>65 anni)** Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti anziani. **Popolazione pediatrica** Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di Nexium Control nella popolazione pediatrica di età inferiore a 18 anni nell'indicazione: "trattamento a breve termine dei sintomi da reflusso (es. pirosi e rigurgito acido)". **Modo di somministrazione** Le compresse devono essere degluite intere con mezzo bicchiere di acqua. Le compresse non devono essere masticate o frantumate. In alternativa la compressa può essere dispersa in mezzo bicchiere di acqua non gassata. Non devono essere usati altri liquidi in quanto il rivestimento gastroresistente si potrebbe dissolvere. L'acqua deve essere mescolata fino a disperdere la compressa. Il liquido con i granuli deve essere bevuto immediatamente o entro 30 minuti. Il bicchiere deve essere sciacquato con mezzo bicchiere di acqua e l'acqua bevuta. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

**4.3 Controindicazioni** Ipersensibilità a esomeprazolo, ai sostituti benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti (vedere paragrafo 6.1). L'esomeprazolo non deve essere usato in concomitanza con nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

**4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego** **Generali** I pazienti devono essere istruiti a consultare un medico se: • Hanno una significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena e quando si sospetta o è confermata la presenza di un'ulcera gastrica, la natura maligna dell'ulcera deve essere esclusa in quanto la terapia con esomeprazolo potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi. • Hanno avuto un'ulcera gastrica progressiva o interventi chirurgici gastrointestinali. • Sono stati in trattamento sintomatico continuo della dispepsia o della pirosi per 4 o più settimane. • Hanno ittero o malattia epatica grave. • Hanno età superiore a 55 anni con sintomi nuovi o recentemente cambiati. I pazienti con sintomi a lungo termine ricorrenti di dispepsia o pirosi, devono consultare il loro medico ad intervalli regolari. I pazienti di età superiore a 55 anni che assumono giornalmente trattamenti per la dispepsia e la pirosi senza prescrizione medica, devono informare il medico o il farmacista. I pazienti non devono assumere Nexium Control come farmaco preventivo a lungo termine. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica (IPP) può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastroenteriche come quelle da *Salmonella* e *Campylobacter*, e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati (vedere paragrafo 5.1). I pazienti devono consultare il loro medico prima di assumere questo medicinale se devono essere sottoposti ad endoscopia o urea breath test. **Combinazione con altri medicinali** La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir con un inibitore di pompa protonica è ritenuta 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 20 mg di esomeprazolo non deve essere superata. L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. All'inizio o alla fine del trattamento con esomeprazolo, deve essere considerata la potenziale interazione con medicinali metabolizzati dal CYP2C19. E' stata osservata un'interazione tra clopidogrel e esomeprazolo. La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. L'uso di esomeprazolo con clopidogrel deve essere scoraggiato (vedere paragrafo 4.5). I pazienti non devono assumere in concomitanza un altro IPP o H<sub>2</sub> antagonista. **Saccarosio** Questo medicinale contiene sfere di zucchero (saccarosio). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralisomaltasi non devono assumere questo medicinale. **Interferenza con gli esami di laboratorio** Un aumentato livello di Cromogranina A (CgA) può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto per cinque giorni prima della determinazione di CgA.

**4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione** Sono stati

effettuati studi d'interazione solo negli adulti. **Influenza di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali** Poiché esomeprazolo è un enantiomero dell'omeprazolo è consigliabile considerare le interazioni osservate con omeprazolo. **Inibitori della proteasi** 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. Per atazanavir e nelfinavir, è stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici quando somministrati con omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) 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<sub>max</sub> e C<sub>min</sub>). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non compensa l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg una volta al giorno (qd)) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% dell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg qd senza omeprazolo 20 mg qd. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg qd) ha ridotto l'AUC, la C<sub>max</sub> e la C<sub>min</sub> medi di nelfinavir del 36-39% e l'AUC, la C<sub>max</sub> e la C<sub>min</sub> medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 sono state ridotte del 75-92%. A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3 e 4.4). Sono stati segnalati aumentati livelli sierici (80-100%) di saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg qd). Il trattamento con omeprazolo 20 mg qd 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 qd non ha avuto effetti sull'esposizione di amprenavir (con e senza co-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg qd non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir). **Metotressato** In alcuni pazienti è stato riportato che i livelli di metotressato aumentano se somministrato insieme a IPP. In presenza di alte dosi di metotressato, può essere necessario prendere in considerazione la sospensione temporanea di esomeprazolo. **Tacrolimus** E' stato riportato un aumento dei livelli sierici di tacrolimus con la somministrazione concomitante di esomeprazolo e tacrolimus. Deve essere eseguito un monitoraggio rafforzato delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzione renale (clearance della creatinina), e il dosaggio di tacrolimus aggiustato se necessario. **Medicinali con assorbimento dipendente dal pH** La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri IPP può diminuire o aumentare l'assorbimento dei medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. L'assorbimento di medicinali assunti per via orale come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire durante il trattamento con esomeprazolo 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 di digossina del 10% (fino al 30% in due dei dieci soggetti). È stata raramente segnalata tossicità per la digossina. Tuttavia, si deve prestare cautela quando l'esomeprazolo è somministrato ad alte dosi a pazienti anziani. Il monitoraggio dell'effetto terapeutico di digossina deve quindi essere rinforzato. **Medicinali metabolizzati dal CYP2C19** L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima metabolizzante l'esomeprazolo. Quindi, quando l'esomeprazolo è associato ad altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19, come warfarin, fenitoina, citalopram, imipramina, clomipramina, diazepam, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi medicinali potrebbero essere aumentate e potrebbe essere necessaria una riduzione della dose. Nel caso del clopidogrel, un profarmaco trasformato nel suo metabolita attivo dal CYP2C19, la concentrazione plasmatica del metabolita attivo potrebbe essere ridotta. **Warfarin** La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti in trattamento con warfarin in uno studio clinico ha evidenziato che i tempi di coagulazione rimanevano entro un intervallo di normalità. Tuttavia, dopo la commercializzazione del prodotto, durante il trattamento concomitante, sono stati riportati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio è raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante il trattamento con warfarin o altri derivati cumarinici. **Clopidogrel** Risultati provenienti da studi in volontari sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg/dose di mantenimento giornaliera 75 mg) e esomeprazolo (40 mg per via orale al giorno) risultando in una diminuita esposizione al metabolita attivo di clopidogrel pari mediamente al 40%, e risultando in una diminuzione della inibizione massima dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) pari mediamente al 14%. In uno studio in soggetti sani, è stata osservata una diminuzione di quasi il 40% dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel quando veniva somministrata una combinazione fissa di dose di esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg e clopidogrel, rispetto a clopidogrel da solo. Tuttavia, in questi soggetti i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) risultavano uguali in entrambi i gruppi. Sono stati riportati dati non univoci provenienti da studi osservazionali e clinici sulle implicazioni cliniche di questa interazione PK/PD in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato. **Fenitoina** La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo determina un aumento del 13% dei livelli plasmatici minimi della fenitoina nei pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo. **Voriconazolo** Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato la C<sub>max</sub> e l'AUC del voriconazolo (un substrato del CYP2C19), rispettivamente del 15% e del 41%. **Cilostazolo** Omeprazolo come pure esomeprazolo agiscono da inibitori del CYP2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg in soggetti sani in uno studio cross over, ha aumentato la C<sub>max</sub> e l'AUC di cilostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente. **Cisapride** Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha portato a un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita

di eliminazione ( $t_{1/2}$ ) ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica della cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride da sola, non è ulteriormente prolungato quando cisapride è somministrata in combinazione con esomeprazolo. **Diazepam** La somministrazione concomitante di 30 mg di esomeprazolo ha determinato una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19. **Prodotti medicinali studiati con interazioni cliniche non rilevanti Amoxicillina e chinidina** È stato dimostrato che l'esomeprazolo non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina e chinidina. **Naprossene o rofecoxib** Studi per la valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib non hanno evidenziato nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante negli studi a breve termine. **Influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo** **Medicinali inibitori del CYP2C19 e/o del CYP3A4** L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante di esomeprazolo con un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg due volte al giorno (b.i.d.)), comporta un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC<sub>r</sub> dell'omeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni. Tuttavia, un aggiustamento della dose deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e se è indicato un trattamento a lungo termine. **Medicinali che inducono CYP2C19 e/o CYP3A4** I medicinali noti per l'induzione di CYP2C19 o CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'erba di S. Giovanni (Hypericum perforatum)) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo per l'aumento del metabolismo dell'esomeprazolo.

**4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Gravidanza** Una modesta quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) indica assenza di malformazioni o tossicità fetoneonatale di esomeprazolo. Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Nexium Control durante la gravidanza. **Allattamento** Non è noto se l'esomeprazolo/suoi metaboliti siano escreti nel latte materno. Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati/infanti. Esomeprazolo non deve essere

usato durante l'allattamento. **Fertilità** Studi su animali con la miscela racemica di omeprazolo, somministrata per via orale non evidenziano effetti sulla fertilità.

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

**4.8 Effetti indesiderati** **Riassunto del profilo di sicurezza** Mal di testa, dolori addominali, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici (e anche dall'uso dopo la commercializzazione). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per le diverse formulazioni, indicazioni di trattamento, gruppi di età e popolazione di pazienti. Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose. **Tabella delle reazioni avverse** Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Le reazioni sono state classificate in accordo alla convenzione MedDRA sulla frequenza: molto comune >1/10; comune ≥1/100, <1/10; non comune ≥1/1.000, <1/100; raro ≥1/10.000, <1/1.000; molto raro <1/10.000; non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

**Segnalazione delle reazioni avverse sospette** La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta all'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

**4.9 Sovradosaggio** C'è attualmente un'esperienza molto limitata sul sovradosaggio intenzionale. I sintomi descritti in relazione all'assunzione di 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. 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. Il trattamento deve essere sintomatico e generalmente devono essere utilizzate misure di supporto.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

**5.1 Proprietà farmacodinamiche** Categoria farmacoterapeutica: farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida, 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 mirato. L'esomeprazolo

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro	Non nota
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			leucopenia, trombocitopenia	agranulocitosi, pancitopenia	
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			reazioni di ipersensibilità quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico		
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		edema periferico	iponatriemia		ipomagnesemia; grave ipomagnesemia può correlarsi a ipocalcemia; ipomagnesemia può anche portare a ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>		insonnia	agitazione, confusione, depressione	aggressività, allucinazioni	
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	cefalea	capogiri, parestesia, sonnolenza	disturbi del gusto		
<b>Patologie dell'occhio</b>			offuscamento della vista		
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		vertigini			
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			bronicospasmo		
<b>Patologie gastrointestinali</b>	dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito	secchezza della bocca	stomatite, candidosi gastrointestinale		colite microscopica
<b>Patologie epatobiliari</b>		innalzamento del valore degli enzimi epatici	epatiti con o senza ittero	insufficienza epatica, encefalopatia epatica nei pazienti con malattia epatica pre-esistente	
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		dermatiti, prurito, eruzione cutanea, orticaria	alopecia, fotosensibilità	eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)	
<b>Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo</b>			artralgia, mialgia	debolezza muscolare	
<b>Patologie renali e urinarie</b>				nefrite interstiziale	
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				ginecomastia	
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			malessere, aumentata sudorazione		

è un inibitore specifico della pompa acida a livello della cellula parietale. Entrambi gli isomeri R e S dell'omeprazolo hanno attività farmacodinamica simile. **Meccanismo d'azione** L'omeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPasi - pompa acida e inibisce sia la secrezione acida basale che quella stimolata. **Effetti farmacodinamici** Dopo la somministrazione orale di omeprazolo 20 mg e 40 mg l'inizio dell'effetto si manifesta entro un'ora. Dopo somministrazioni ripetute con 20 mg di omeprazolo una volta al giorno per cinque 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 cinque giorni di somministrazione orale con 20 mg e 40 mg di omeprazolo, il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) sintomatica. La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore era rispettivamente del 76%, 54% e 24% per omeprazolo 20 mg. I valori corrispondenti per omeprazolo 40 mg sono stati 97%, 92% e 56%. Usando l'AUC come parametro surrogato della concentrazione plasmatica, è stata dimostrata una correlazione tra l'inibizione della secrezione acida e l'esposizione al farmaco. Durante il trattamento con farmaci antisecretori, i livelli sierici di gastrina aumentano in risposta alla diminuita secrezione acida. Anche il livello di CgA aumenta per la diminuita acidità gastrica. Un aumento del numero delle cellule ECL possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrina sierica, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con omeprazolo. La riduzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi motivo compreso gli IPP, innalza la carica batterica gastrica di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli IPP può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastroenterostinali come quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* e possibilmente anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati. **Efficacia clinica** È stato dimostrato che omeprazolo 20 mg è efficace nel trattare la pirosi frequente in soggetti che ricevono una dose ogni 24 ore per 2 settimane. In due studi pivotal, multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, placebo-controllati 234 soggetti con storia recente di pirosi sono stati trattati con 20 mg di omeprazolo per 4 settimane. I sintomi associati al reflusso acido (come pirosi e rigurgito acido) erano valutati retrospettivamente nell'arco delle 24 ore. In entrambi gli studi omeprazolo 20 mg è risultato significativamente migliore rispetto al placebo, per l'endpoint primario di completa risoluzione della pirosi, definito come assenza di episodi di pirosi nei 7 giorni precedenti la visita finale (33,9%-41,6% vs. placebo 11,9%-13,7%, (p<0,001). L'endpoint secondario riferito alla risoluzione completa della pirosi, definito come 7 giorni consecutivi senza pirosi sul diario del paziente, era statisticamente significativo sia alla settimana 1 (10,0%-15,2% vs placebo 0,9%-2,4%, p = 0,014, p<0,001) sia alla settimana 2 (25,2%-35,7% vs placebo 3,4%-9,0%, p<0,001). Altri endpoint secondari hanno avvalorato l'endpoint primario, tra questi il sollievo dalla pirosi alle settimane 1 e 2, la percentuale di giorni senza pirosi nelle 24 ore alle settimane 1 e 2, la gravità media della pirosi alle settimane 1 e 2 e il tempo per ottenere la prima risoluzione della pirosi nell'arco delle 24 ore e durante la notte nonché una risoluzione duratura della pirosi, rispetto al placebo. Circa il 78% dei pazienti in terapia con omeprazolo 20 mg ha riportato la risoluzione della pirosi entro la prima settimana di trattamento rispetto al 52-58% del placebo. Il tempo per ottenere la risoluzione duratura della pirosi, definita come i primi 7 giorni consecutivi senza pirosi registrati, era significativamente più breve nel gruppo con omeprazolo 20 mg (39,7%-48,7% entro il giorno 14 vs placebo 11,0%-20,2%). Il tempo mediano alla prima risoluzione della pirosi notturna è stato di 1 giorno, statisticamente significativo rispetto al placebo in uno studio (p=0,048) e vicino alla significatività nell'altro (p=0,069). Circa l'80% delle notti era libero da pirosi in tutti i periodi di trattamento e il 90% delle notti era libero da pirosi nella settimana 2 di ciascuno studio rispetto al 72,4-78,3% del gruppo placebo. Le valutazioni della risoluzione della pirosi da parte dei ricercatori erano coerenti con le valutazioni dei soggetti e mostravano differenze statisticamente significative tra omeprazolo (34,7%-41,8%) e placebo (8,0%-11,4%). I ricercatori hanno riscontrato inoltre che l'omeprazolo era significativamente più efficace del placebo nella risoluzione del rigurgito acido (58,5% -63,6% vs placebo 28,3%-37,4%) durante la valutazione eseguita alla settimana 2. A seguito della Valutazione di Trattamento Complessiva (OTE) dei pazienti alla settimana 2 di terapia il 78,0-80,7% dei pazienti in terapia con omeprazolo 20 mg ha riferito il miglioramento delle proprie condizioni rispetto al 72,4-78,3% del gruppo placebo. La maggior parte di questi ha considerato l'importanza di questo cambiamento da importante a estremamente importante nello svolgimento delle proprie attività quotidiane (79-86% alla settimana 2).

**5.2 Proprietà farmacocinetiche** **Assorbimento** L'omeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato oralmente come granuli gastroresistenti. *In vivo* la conversione a R-isomero è irrilevante. L'assorbimento di omeprazolo 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 dose di 40 mg e aumenta fino all'89% dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Per la dose di 20 mg di omeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%. L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di omeprazolo sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto dell'omeprazolo sull'acidità intragastrica. **Distribuzione** Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario nei soggetti sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo. Il 97% di omeprazolo si lega alle proteine plasmatiche. **Biotrasformazione** L'omeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo dell'omeprazolo è dipendente dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione di idrossi- e desmetil metaboliti dell'omeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di omeprazolo sulfonato, il principale metabolita plasmatico. **Eliminazione** I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui con enzima CYP2C19 funzionante, metabolizzatori estensivi. La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 l/h dopo una singola dose e a circa 9 l/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. L'omeprazolo è completamente eliminato dal plasma tra le dosi senza tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno. I maggiori metaboliti dell'omeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida gastrica. Quasi l'80% di una dose orale

di omeprazolo viene escreto come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine. **Linearietà/Non linearità** La farmacocinetica di omeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg b.i.d. L'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di omeprazolo. 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'omeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato. **Popolazione di pazienti particolari** **Metabolizzatori lenti** Approssimativamente il 2,9-1,5% della popolazione ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19 ed è denominata metabolizzatori lenti. In questi individui è probabile che il metabolismo dell'omeprazolo sia principalmente catalizzato attraverso il CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 40 mg di omeprazolo, 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 più alto di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'omeprazolo.  **Sesso** Dopo una singola dose di 40 mg di omeprazolo la media dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo è approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'omeprazolo. **Compromissione epatica** Il metabolismo di omeprazolo nei pazienti con disfunzioni epatiche da lievi a 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'omeprazolo. Quindi, nei pazienti con disfunzione grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg. L'omeprazolo ed i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno. **Compromissione renale** Non sono stati condotti studi nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Poiché il rene è responsabile dell'escrezione dei metaboliti dell'omeprazolo ma non dell'eliminazione del composto di origine, si ritiene che il metabolismo dell'omeprazolo non venga modificato nei pazienti con funzionalità renale compromessa. **Pazienti anziani (>65 anni)** Il metabolismo dell'omeprazolo non è significativamente modificato nei pazienti anziani (71-80 anni di età).

**5.3 Dati preclinici di sicurezza** I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di safety pharmacology, tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti: Studi di cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali effetti gastrici osservati nei ratti sono il risultato di un'elevata, pronunciata ipergastrinemia secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e sono state osservate nel ratto dopo trattamento a lungo termine con gli inibitori della secrezione acida gastrica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

**6.1 Elenco degli eccipienti** Glicerolo monostearato 40-55, iprolosa, ipromellosa, ferro ossido (rosso-bruno) (E 172), ferro ossido (giallo) (E 172), magnesio stearato, acido metacrilico copolimerizzato etilacrilato (1:1) dispersione al 30%, cellulosa microcristallina, paraffina sintetica, macrogol 6000, polisorbato 80, crospovidone (Tipo A), sodio stearil fumarato, sfere di zucchero (saccarosio), talco, diossido di titanio (E 171), trietil citrato.

**6.2 Incompatibilità** Non pertinente.

**6.3 Periodo di validità** 3 anni.

**6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

**6.5 Natura e contenuto del contenitore** Blister in alluminio. Confezioni da 7 e 14 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

**6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Nessuna istruzione particolare.

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

Pfizer Consumer Healthcare Ltd - Ramsgate Road - Sandwich - Kent - CT13 9NJ Regno Unito

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

EU/1/13/860/001 - EU/1/13/860/002

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

Data della prima autorizzazione: 26 agosto 2013

## 10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

24 giugno 2014

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

**Classificazione del medicinale ai fini della fornitura:** medicinale di automedicazione.

**Prezzo:** a discrezione.

**Regime di dispensazione:** senza obbligo di ricetta medica.

## Bibliografia:

1. Nexium Control - Riassunto delle Caratteristiche del prodotto
2. Nexium Control - foglio illustrativo
3. Omeprazolo Doc - foglio illustrativo (scaricato da banca dati AIFA [https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-per-principio-attivo?princ\\_att=Esomeprazolo](https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/bancadatifarmaci/cerca-per-principio-attivo?princ_att=Esomeprazolo))
4. E. Keber, E. Leopardi, E. Mallarini, G. Sanna, V. Savarino, E. Ubaldi - I sintomi da reflusso gastroesofageo: verso una gestione condivisa. Documento di orientamento su ruolo e organizzazione delle diverse figure sanitarie secondo criteri di efficacia clinica, appropriatezza, sostenibilità e opportunità professionale - Il ruolo degli inibitori della pompa protonica nell'automedicazione con il supporto del farmacista. Editore Edra LSWR, 2015.
5. Determia 10 aprile 2014 - G.U. n. 97 del 28-04-2014
6. Autorizzazione all'immissione in commercio della specialità medicinale per uso umano Nexium - G.U. n. 30 del 5-2-2002
7. A. Fornaro - Reflusso gastroesofageo: un'arma in più per il farmacista. Nuovo Collegamento, Aprile 2015.