

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo VI.REL PHARMA 20 mg capsule rigide gastroresistenti

Esomeprazolo VI.REL PHARMA 40 mg capsule rigide gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Ciascuna capsula rigida gastroresistente contiene 40 mg di esomeprazolo (come sale sodico).

Eccipienti con effetto noto:

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

40 mg capsule rigide gastroresistenti: saccarosio (40,0–45,8 mg)

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

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

40 mg: il corpo e la testa sono di colore opaco, con diciture, di grandezza 2; le capsule contengono granuli sferici.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo VI.REL PHARMA è indicato negli adulti per:

#### **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

- Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- Gestione a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti con esofagite risolta
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

#### **In associazione ad antibiotici 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**

Esomeprazolo VI.REL PHARMA è indicato negli **adolescenti (di età uguale o superiore ai 12 anni)**

**Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

- Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- Gestione a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti con esofagite risolta
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

**In associazione ad antibatterici nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori***

**4.2 Posologia e modo di somministrazione**

Adulti e adolescenti di età uguale o superiore a 12 anni

**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 con esofagite risolta

20 mg una volta al giorno.

- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

20 mg 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 20mg 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 Esomeprazolo VI.REL PHARMA 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 abituale è di 20 mg una volta al giorno. La durata del trattamento è di 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 dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche di ulcere peptiche.*

40 mg una volta al giorno per 4 settimane dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche di ulcere peptiche.

*Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison.*

La dose iniziale raccomandata è di 40 mg di Esomeprazolo VI.REL PHARMA 2 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 di esomeprazolo al giorno. Dosi superiori a 80 mg/die devono essere suddivise in due somministrazioni giornaliere.

Adolescenti a partire dai 12 anni di età

*Trattamento dell'ulcera duodenale causata da Helicobacter pylori*

Quando si seleziona la appropriata terapia di associazione, occorre considerare le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali sulla resistenza batterica, la durata del trattamento (di solito 7 giorni, ma alcune volte fino a 14 giorni) ed un uso appropriato degli agenti antibatterici. Il trattamento deve essere condotto sotto la supervisione di uno specialista.

La posologia raccomandata è la seguente:

Peso	Posologia
30 – 40 kg	Associazione con due antibiotici: esomeprazolo VI.REL PHARMA 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg peso corporeo sono tutti somministrati insieme due volte al giorno per una settimana.
> 40 kg	Associazione con due antibiotici: esomeprazolo VI.REL PHARMA 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg sono tutti somministrati insieme due volte al giorno per una settimana.

Popolazioni speciali

Bambini di età inferiore ai 12 anni

Esomeprazolo VI.REL PHARMA non deve essere impiegato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, in quanto non sono disponibili dati a riguardo.

#### Compromissione della funzionalità renale

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

#### Compromissione della funzionalità epatica

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

#### Anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento del dosaggio

#### Modo di somministrazione

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

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

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

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

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di un'ulcera gastrica, la natura maligna dell'ulcera deve essere esclusa in quanto la terapia con Esomeprazolo VI.REL PHARMA potrebbe alleviare i sintomi e ritardare una corretta 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. Quando si prescrive l'esomeprazolo per una terapia al bisogno, si devono tenere in considerazione le implicazioni dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo per le interazioni con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5).

Nei pazienti in 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. Claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4, quindi controindicazioni ed interazioni di 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.

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può aumentare leggermente il rischio di infezioni gastrointestinali, ad esempio *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

La co-somministrazione di esomeprazolo con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se la combinazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è inevitabile, è raccomandato un monitoraggio clinico in combinazione ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; non superare i 20 mg di esomeprazolo.

Esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. All'inizio o alla fine del trattamento con esomeprazolo deve essere considerata la potenziale interazione con farmaci metabolizzati dal CYP2C19. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel e omeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di clopidogrel ed esomeprazolo.

#### Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Esomeprazolo VI.REL. La comparsa di LECS in seguito di un precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica può aumentare il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

#### *Interferenza con test di laboratorio*

L'aumento del livello di Cromogranina A (CgA) può interferire con le indagini per tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto, almeno cinque giorni prima dell'inizio delle misurazioni di CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

L'esomeprazolo, come tutti i farmaci acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Nella terapia a lungo termine questo deve essere considerato in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio che riducano l'assorbimento della vitamina B12.

### Ipomagnesiemia

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come esomeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati.

L'ipomagnesiemia, nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica. Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

### *Rischio di fratture*

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti.

Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

### *Informazioni speciali su alcuni eccipienti*

Esomeprazolo VI.REL PHARMA contiene saccarosio. I pazienti affetti da rare problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio o da insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

Influenza dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

### *Medicinali con assorbimento pH-dipendente*

La ridotta acidità gastrica correlata al trattamento con esomeprazolo e con altri inibitori della pompa protonica può aumentare o diminuire 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 e erlonitib può diminuire mentre 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). E' stata segnalata raramente tossicità da digossina. Tuttavia, si deve procedere con cautela quando esomeprazolo viene somministrato ad alte dosi nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve quindi essere rinforzato.

Sono state segnalate interazioni tra omeprazolo ed alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza a clinica e i meccanismi legati a queste interazioni riportate non sono sempre noti. Un aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può determinare una variazione dell'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi d'interazione avvengono tramite l'inibizione del CYP 2C19. Per atazanavir e nelfinavir, è stata riportata una diminuzione dei livelli sierici se somministrati in concomitanza con omeprazolo e 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 di omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. Nei volontari sani, il trattamento concomitante di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg è risultata in una diminuzione del 30% nell'esposizione osservata con atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha ridotto l'AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$  medi del nelfinavir del 36-39% e l'AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$  medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75-92%. Per saquinavir (con concomitante ritonavir), sono stati riportati aumenti dei livelli sierici (80-100%) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg una volta al giorno).

Il trattamento con omeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione di darunavir (in co-somministrazione con ritonavir) e amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione di amprenavir (con o senza co-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir). A causa di effetti farmacodinamici e proprietà farmacocinetiche simili dell'omeprazolo e dell'esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la co-somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata.

#### *Principi attivi metabolizzati dal CYP2C19*

Esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, CYP2C19. Pertanto, quando esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come 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 esomeprazolo viene prescritto per la terapia al bisogno.

Il trattamento concomitante di esomeprazolo 30 mg causa una riduzione del 45% della clearance di diazepam, substrato del CYP2C19. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo causa nei

pazienti epilettici un innalzamento dei livelli minimi plasmatici di fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo. Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha determinato un aumento del  $C_{max}$  e  $AUC_T$  del voriconazolo (un substrato del CYP2C19) rispettivamente 15% e 41%.

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti in trattamento con warfarin ha evidenziato, in uno studio clinico, che i tempi di coagulazione rimanevano entro un range di normalità. Tuttavia, nella fase post-marketing, durante il trattamento concomitante, sono stati riportati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

Omeprazolo come pure esomeprazolo agiscono da inibitori del CYP 2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg in soggetti sani in uno studio incrociato, ha aumentato la  $C_{max}$  e l' $AUC$  di cilostazolo del 18% e 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 causa un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo ( $AUC$ ) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ), ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica di cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride in monoterapia non si è ulteriormente allungato con l'associazione di cisapride ed esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

È stato dimostrato che esomeprazolo non ha effetti clinicamente 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.

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

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, i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (indotta da ADP) nei gruppi trattati con clopidogrel e con clopidogrel + combinazione ((esomeprazolo + ASA)).

Sono stati riportati dati inconsistenti, provenienti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari maggiori.

*Meccanismo sconosciuto*



E' stato riportato che i livelli sierici di tacrolimus aumentano se somministrato insieme ad esomeprazolo. Un monitoraggio rafforzato delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzionalità renale ( clearance della creatinina) deve essere condotto ed il dosaggio di tacrolimus aggiustato se necessario.

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

#### *Effetti di altri principi attivi sulla farmacocinetica di esomeprazolo*

L'esomeprazolo viene metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg 2 volte al giorno), comporta un raddoppio dell'esposizione (AUC) di esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC<sub>τ</sub> di omeprazolo del 280%. Normalmente, in nessuna di queste situazioni ituzioni omite adeguamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia, l'adeguamento della dose deve essere preso in considerazione per i pazienti con grave compromissione epatica e in caso di trattamento a lungo termine.

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

Gravidanza

Per esomeprazolo 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. Negli studi condotti negli animali non sono stati osservati effetti dannosi diretti o indiretti a carico dello sviluppo embriofetale. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, parto e sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco a donne in gravidanza deve avvenire con cautela.

Una quantità moderata di dati su donnoni gravidanza (tra 300-1000 gravidanze) non indica tossicità malformativa o feto / neonatale dell'esomeprazolo.

Studi su animali non indicano alcun effetto diretto o indiretto dannoso sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3)

Allattamento

Non è noto se esomeprazolo sia escreto nel latte materno umano. Non sono stati condotti studi nelle donne che allattano, pertanto Esomeprazolo VI.REL PHARMA non deve essere usato durante l'allattamento.

Fertilità

Studi condotti negli animali con la miscela racemica, data per via orale, non indicano effetti sulla fertilità.

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

Esomeprazolo VI.REL PHARMA non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Possono verificarsi reazioni avverse, come capogiri ( non comune) e visione offuscata (raro) (vedere il paragrafo 4.8). In questo caso i pazienti non devono guidare né usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Cefalea, dolore addominale, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse quelle che sono state 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, gruppi di età e popolazioni di pazienti. Nessuna reazione avversa dose-correlata è stata identificata.

Elenco delle reazioni avverse

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

Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza:

- Molto comune ( Molto
- Comune (da eno state classi
- Non comune (da state classificate
- Raro (da e (da state classific
- Molto raro (<1/10.000)
- Non nota (la frequenza non può essere stimata in base ai dati disponibili).

Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità, ad es. febbre, angioedema e reazione anafilattica/shock
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatremia
	Non nota	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); ipomagnesiemia grave può essere correlata ad ipocalcemia. Ipomagnesiemia può anche essere associata a ipopotassiemia.
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia

	Raro	Agitazione, stato confusionale, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	Vista offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, Polipi ghiandolari fundici (benigni)
	Non comune	Secchezza delle fauci
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici
	Raro	Epatite con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica pregressa
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 (NET)
	Non nota	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Artralgia, mialgia
	Molto raro	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti

		è stata riportata in concomitanza insufficienza renale.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere, aumento della sudorazione

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### 4.9 Sovradosaggio

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

### 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

#### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo farmacoterapeutico: inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02B C05

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

#### Sito e Meccanismo d'azione

Esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-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 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 per esomeprazolo 20mg pari a 76%, 54% e 24% e per esomeprazolo 40 mg pari a 97%, 92% e 56%.

E' 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**

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 due volte al giorno 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, in doppio cieco, controllato con placebo, i pazienti con sanguinamento dell'ulcera peptica confermato endoscopicamente, classificata come Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati per essere trattati con esomeprazolo per infusione (n=375) o placebo (n=389). In seguito ad emostasi endoscopica, i pazienti sono stati trattati con 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa per più di 30 minuti seguiti da un'infusione continua di 8 mg all'ora o placebo per 72 ore. Dopo un periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti sono stati trattati in aperto con 40 mg di esomeprazolo per via orale per 27 giorni per la soppressione acida. La ricomparsa del sanguinamento entro 30 giorni era pari al 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo paragonato al 10,3% per il gruppo placebo. 30 giorni dopo il trattamento, la ricomparsa del sanguinamento si è verificato nel 7,7% dei pazienti nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al 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. Evidenze disponibili pubblicate indicano che il trattamento con l'inibitore di pompa protonica deve essere interrotto tra i 5 giorni e le 2 settimane prima dell'inizio delle misurazioni di CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con PPI, di tornare entro il range di riferimento.

Un aumento del numero delle cellule ECL possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrinemia, è stato osservato sia nei bambini che negli adulti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati non sono considerati di 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 diminuzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi sostanza, inclusi gli inibitori della pompa protonica, comporta l'aumento della carica batterica normalmente presente nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali del tipo *Salmonella* e *Campylobacter* e, in pazienti ospedalizzati, anche da *Clostridium difficile*.

In due studi con ranitidina, usata come principio attivo di confronto, esomeprazolo ha dimostrato un miglior effetto nella guarigione delle ulcere gastriche nei pazienti che assumono FANS, inclusi i COX2 selettivi.

In due studi con placebo, usato come confronto, esomeprazolo ha dimostrato un miglior effetto nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti che assumono FANS (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 malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) (da <1 a 17 anni di età) che ricevono un trattamento a lungo termine con inibitori della pompa protonica, il 61% dei bambini ha sviluppato gradi minori di iperplasia delle cellule ECL senza alcun significato clinico noto e senza alcuno sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi.

### **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

#### Assorbimento e Distribuzione

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

#### Biotrasformazione ed Eliminazione

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

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

La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 L/h dopo una singola dose e pari a circa 9 L/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica di esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata a dosi fino a 40 mg due volte al giorno. L'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose dipendente e porta ad un aumento dell'AUC più che proporzionale alla dose dopo somministrazioni ripetute. Queste dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute alla diminuzione del metabolismo da 1° passaggio e alla clearance sistemica ed è probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata da esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfone. Nell'intervallo di tempo tra le somministrazioni, esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

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

#### 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 di esomeprazolo sia principalmente catalizzato attraverso il CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo era approssimativamente più alta del 100% nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori rapidi). Il picco medio di concentrazione plasmatica era aumentato di circa il 60%.

Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia di esomeprazolo.

Il metabolismo di 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 di concentrazione plasmatica/tempo è approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia di esomeprazolo.

#### Pazienti con disfunzioni di organo

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

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

### **Pazienti pediatrici**

*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<sub>max</sub>) 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 ripetuta, genotossicità e tossicità della riproduzione 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. Questi effetti gastrici nei ratti sono il risultato di un'elevata e pronunciata ipergastrinemia secondaria a una ridotta produzione di acidi gastrici e sono stati osservati nel ratto dopo trattamenti a lungo termine con gli inibitori della secrezione gastrica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Granuli nel nucleo della capsula:

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)

Metilcellulosa

Talco

Titanio diossido (E171)

Glicerolo monostearato

Polisorbato 80

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

Trietil citrato

15

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

Involucro della capsula:



Carragenina  
Cloruro di potassio  
Titanio diossido (E171)  
Ferro ossido rosso (E172)  
Ipromellosa  
Inchiostro (contenente: lacca, idrossido di potassio e ferro ossido nero (E172)).

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare a temperatura non superiore a 25°C.

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

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Esomeprazolo VI.REL PHARMA Pharma 20 mg è disponibile in blister (Al/Al) e in flacone HDPE da 14 capsule rigide gastroresistenti.

Esomeprazolo VI.REL PHARMA Pharma 40 mg è disponibile in blister (Al/Al) e in flacone HDPE da 14 capsule rigide gastroresistenti.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

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

Somministrazione attraverso sondino gastrico

1. Aprire la capsula e mettere i granuli in un'appropriata siringa e riempirla con circa 25 ml di acqua e circa 5 ml di aria. In alcuni sondini, al fine di prevenire l'ostruzione da parte dei granuli, è necessaria una dispersione in 50 ml di acqua.
2. Agitare immediatamente la siringa per circa 2 minuti, in modo da distribuire uniformemente i granuli nella sospensione.
3. Tenere la siringa rivolta verso l'alto e controllare che nella punta non ci siano ostruzioni.
4. Innestare il sondino nella siringa mantenendo la posizione sopradescritta.
5. Agitare la siringa e, tenendo la punta rivolta in basso, iniettare immediatamente 5-10 ml nel sondino. Invertire la posizione della siringa dopo l'iniezione ed agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta verso l'alto per prevenire l'ostruzione della stessa).

6. Girare la siringa con la punta verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nel sondino. La procedura va ripetuta fino allo svuotamento della siringa.

7. Riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere la fase 5 se necessario per eliminare qualsiasi sedimento rimasto nella siringa. Per alcuni sondini è necessario usare 50 ml di acqua.

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

VI.REL Pharma Sas

Corso Vinzaglio, 12 bis – 10121 Torino

[pharmacovigilance@virelpharma.it](mailto:pharmacovigilance@virelpharma.it)

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

044705010 – “20 mg Capsula rigida gastroresistente” 14 capsule in blister Al/Al

044705022 – “20 mg Capsula rigida gastroresistente” 14 capsule in flacone Hdpe

044705034 – “40 mg Capsula rigida gastroresistente” 14 capsule in blister Al/Al

044705046 – “40 mg Capsula rigida gastroresistente” 14 capsule in flacone Hdpe

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