

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo EG STADA 20 mg compresse gastroresistenti  
Esomeprazolo EG STADA 40 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene non più di 5,65 mg di saccarosio.

Una compressa gastroresistente contiene 40 mg di esomeprazolo (corrispondenti a 43,5 mg di esomeprazolo magnesio diidrato).

Eccipiente con effetti noti:

Ogni compressa contiene non più di 11,3 mg di saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

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

40 mg: compressa rosa, di forma ellittica, biconvessa, rivestita con film, 8,2 x 17 mm.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

*Esomeprazolo EG STADA 20 mg compresse:*

*Adulti*

Esomeprazolo EG STADA 20 mg compresse è indicato per:

Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)

In associazione a regimi terapeutici antibatterici appropriati per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e

- la guarigione di ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e
- a prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

Pazienti che richiedono una terapia continuativa a base di FANS

Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia a base di FANS.

Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia a base di FANS, nei pazienti a rischio.

Trattamento della Sindrome di Zollinger Ellison

*Adolescenti al di sopra dei 12 anni di età*

#### Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)

In associazione con antibiotici nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori*

*Esomeprazolo EG STADA 40 mg compresse:*

Esomeprazolo EG STADA 40 mg compresse è indicato per:

#### Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche.

Trattamento della Sindrome di Zollinger Ellison

### **4.2 Posologia e modo di somministrazione**

*Esomeprazolo EG STADA 20 mg compresse:*

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido. Le compresse non devono essere masticate o frantumate.

Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le compresse possono anche essere disperse in mezzo bicchiere di acqua non gasata. Non utilizzare alcun altro liquido, in quanto il rivestimento enterico potrebbe dissolversi. Mescolare finché le compresse si disgregano e bere il liquido con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere riempiendolo a metà con acqua, e bere. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire, le compresse possono essere disperse in acqua non gasata e somministrati mediante una sonda gastrica. È importante verificare attentamente l'adeguatezza della siringa e della sonda scelte.

Per le istruzioni per la preparazione e la somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

#### Posologia

*Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni di età*

#### Malattia da Reflusso Gastro-esofageo (MRGE)

- Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva  
Esomeprazolo 40 mg una volta al giorno per 4 settimane.  
Si raccomanda un trattamento supplementare di 4 settimane per i pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o che hanno sintomi persistenti.
- Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive  
Esomeprazolo 20 mg una volta al giorno.
- Trattamento sintomatico della Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE)  
Esomeprazolo 20 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se il controllo dei sintomi non è raggiunto dopo 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad indagini supplementari. Una volta che i sintomi si sono risolti, il controllo sintomatico successivo può essere ottenuto utilizzando esomeprazolo 20 mg una volta al giorno. Negli adulti, è possibile utilizzare un regime al bisogno con l'assunzione di esomeprazolo 20 mg una volta al giorno, se necessario. Nei pazienti trattati con FANS

a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, non è raccomandato il controllo sintomatico successivo adottando un regime al bisogno.

#### *Adulti*

In associazione a regimi terapeutici antibatterici appropriati per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e

- la guarigione di ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e
- la prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*  
Esomeprazolo 20 mg con amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg, tutti due volte al giorno per 7 giorni.

#### Pazienti che richiedono una terapia continuativa a base di FANS

Guarigione delle ulcere gastriche associate a terapia a base di FANS: la dose abituale è di 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno. La durata del trattamento è di 4-8 settimane.

Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia a base di FANS, nei pazienti a rischio: 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno.

#### Trattamento della Sindrome di Zollinger Ellison

La dose iniziale raccomandata è di 40 mg di esomeprazolo due volte al giorno. In seguito il dosaggio deve essere adeguato individualmente ed il trattamento proseguito sino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllata con dosi comprese tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. Con dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa e somministrata due volte al giorno.

#### *Adolescenti al di sopra dei 12 anni di età*

#### Trattamento dell'ulcera duodenale causata dall'*Helicobacter pylori*

Quando si seleziona una terapia combinata appropriata, occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali relative alla resistenza batterica, alla durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni), ed all'uso appropriato di agenti antibatterici. Il trattamento deve essere controllato da uno specialista.

La posologia raccomandata è:

Peso	Posologia
30 – 40 kg	Associazione con due antibiotici: esomeprazolo 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 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg sono tutti somministrati insieme due volte al giorno per una settimana.

#### *Popolazione pediatrica*

Esomeprazolo EG STADA non deve essere impiegato nei bambini di età inferiore ai 12 anni. Forme farmaceutiche più appropriate di esomeprazolo possono essere disponibili.

#### *Funzionalità renale compromessa*

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con funzionalità renale compromessa. A causa della limitata esperienza in pazienti con grave insufficienza renale, i pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

#### *Funzionalità epatica compromessa*

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con lieve o moderata compromissione epatica. Per i pazienti con grave compromissione epatica, una dose massima di esomeprazolo 20 mg non deve essere superata (vedere paragrafo 5.2).

#### *Anziani*

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

*Esomeprazolo EG STADA 40 mg compresse:*

#### Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con del liquido. Le compresse non devono essere masticate o frantumate.

Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le compresse possono anche essere disperse in mezzo bicchiere di acqua non gasata. Non utilizzare alcun altro liquido, in quanto il rivestimento enterico potrebbe dissolversi. Mescolare finché le compresse si disgregano e bere il liquido con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere riempiendolo a metà con acqua, e bere. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire, le compresse possono essere disperse in acqua non gasata e somministrati mediante una sonda gastrica. È importante verificare attentamente l'adeguatezza della siringa e della sonda scelte.

Per le istruzioni per la preparazione e la somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

#### Posologia

*Adulti e adolescenti al di sopra dei 12 anni di età*

#### Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo (MRGE)

##### - trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

esomeprazolo 40 mg una volta al giorno per 4 settimane.

Si raccomanda un trattamento supplementare di 4 settimane per i pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o che hanno sintomi persistenti.

#### *Adulti*

#### Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche.

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

#### Trattamento della Sindrome di Zollinger Ellison

La dose iniziale raccomandata è di esomeprazolo 40 mg due volte al giorno. In seguito il dosaggio deve essere adeguato individualmente ed il trattamento proseguito sino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllata con dosi comprese tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. Con dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa e somministrata due volte al giorno.

#### *Funzionalità renale compromessa*

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con funzionalità renale compromessa. A causa della limitata esperienza in pazienti con grave insufficienza renale, i pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

#### *Funzionalità epatica compromessa*

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con lieve o moderata compromissione epatica. Per i pazienti con grave compromissione epatica, non deve essere superata la dose massima di 20 mg di esomeprazolo (vedere paragrafo 5.2).

#### *Anziani*

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

#### *Popolazione pediatrica*

Esomeprazolo EG STADA non deve essere impiegato nei bambini con meno di 12 anni in quanto non sono disponibili dati a riguardo.

### 4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'esomeprazolo, a benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

### 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad es. significativo calo ponderale non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando è sospetta o presente un'ulcera gastrica, deve essere esclusa la natura maligna in quanto il trattamento con esomeprazolo può alleviare i sintomi e ritardare una diagnosi.

I pazienti trattati a lungo termine (in particolare quelli trattati per più di un anno) devono essere sottoposti a sorveglianza regolare.

I pazienti in trattamento al bisogno devono essere istruiti a contattare il loro medico qualora i sintomi avvertiti dovessero assumere un carattere diverso. Quando si prescrive esomeprazolo per la terapia al bisogno, devono essere tenute in considerazione le implicazioni per le interazioni con altri farmaci, dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5).

Quando si prescrive esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* devono essere tenute in considerazione le possibili interazioni farmacologiche per tutti i componenti nella triplice terapia. Claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e quindi devono essere prese in considerazione controindicazioni ed interazioni per claritromicina quando si usa la triplice terapia nei pazienti che assumono in concomitanza altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4, come cisapride.

Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come 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 giudicata inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico in associazione ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; non superare 20 mg di esomeprazolo.

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

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Quando si comincia o si termina un trattamento con esomeprazolo si deve prendere in considerazione la possibile interazione con altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19. È stata osservata una interazione tra clopidogrel e esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel.

Ipomagnesiemia grave è stata riportata in pazienti trattati con inibitori della pompa protonica (IPP) come esomeprazolo per almeno tre mesi, e, nella maggior parte dei casi, per un anno.

Possono verificarsi manifestazioni gravi di ipomagnesiemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare, ma possono iniziare insidiosamente ed essere trascurate. Nella maggior parte dei pazienti colpiti, l'ipomagnesiemia migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'IPP.

Per i pazienti per cui ci si aspetta un trattamento prolungato o che assumono IPP con digossina o farmaci che possono causare ipomagnesiemia (ad es. diuretici), gli operatori sanitari devono prendere in considerazione

la misurazione dei livelli di magnesio, prima di iniziare il trattamento con IPP e periodicamente durante il trattamento.

Gli inibitori della pompa protonica, soprattutto se utilizzati in dosi elevate e per lunghi periodi (> 1 anno), possono aumentare modestamente il rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, prevalentemente negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura del 10-40%. Alcuni di questi aumenti possono essere dovuti ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere assistenza secondo le linee guida cliniche attuali e dovrebbero avere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

**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 EG STADA. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

*Interferenza con esami di laboratorio*

Un livello aumentato di cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Esomeprazolo EG STADA deve essere sospeso per almeno cinque giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

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.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

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

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

##### Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

*Medicinali con assorbimento dipendente dal pH*

La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri IPP potrebbe diminuire o aumentare l'assorbimento di medicinali con assorbimento dipendente dal pH gastrico. Come con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di medicinali quali 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 di digossina del 10% (fino al 30% in due soggetti su dieci). La tossicità da digossina è stata riportata raramente. Tuttavia, si deve prestare cautela quando esomeprazolo viene somministrato a dosi elevate nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico del farmaco digossina deve quindi essere rinforzato.

Sono state riportate interazioni tra omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica e i meccanismi che sottendono 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 riportata una diminuzione dei livelli sierici quando somministrati insieme a 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 in volontari sani ha determinato una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (diminuzione di circa il 75% di AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$ ). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto di omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha determinato una riduzione di circa il 30% dell'esposizione ad 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, la  $C_{max}$  e la  $C_{min}$  medie di nelfinavir del 36-39% e l'AUC, la  $C_{max}$  e la  $C_{min}$  medie per il metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75-92%. Per saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir), sono stati riportati aumentati 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 a darunavir (in co-somministrazione con ritonavir) e a amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione ad amprenavir (con e senza co-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione a lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir). A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante con esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante con esomeprazolo e nelfinavir è controindicata.

#### *Farmaci metabolizzati dal CYP2C19*

Esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima che metabolizza l'esomeprazolo. Pertanto, quando l'esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati dal CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci possono aumentare e potrebbe essere necessaria una riduzione della dose. Questo deve essere preso in considerazione in particolare quando si prescrive esomeprazolo per la terapia al bisogno. La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg ha determinato una riduzione del 45% della clearance di diazepam, substrato del CYP2C19. La somministrazione concomitante di esomeprazolo 40 mg ha determinato un aumento del 13% dei livelli plasmatici di valle di fenitoina in pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando il trattamento con esomeprazolo viene iniziato o sospeso. L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC<sub>τ</sub> di voriconazolo (un substrato di CYP2C19) rispettivamente del 15% e 41%.

La somministrazione concomitante di esomeprazolo 40 mg a pazienti trattati con warfarin ha dimostrato, in uno studio clinico, che i tempi di coagulazione rimanevano entro l'intervallo accettato. Tuttavia, dopo la commercializzazione, durante il trattamento concomitante sono stati riportati alcuni casi isolati di elevato INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed alla fine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante il trattamento con warfarin o altri derivati cumarinici.

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

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di esomeprazolo 40 mg ha determinato un aumento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ), ma nessun aumento significativo dei picchi di livelli plasmatici di cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride da sola, non si è ulteriormente prolungato quando cisapride è stato somministrato in associazione con esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

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

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

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 d'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.

Se somministrato insieme a IPP, è stato riportato un aumento dei livelli di metotrexato in alcuni pazienti. Nella somministrazione di metotrexato ad alte dosi può essere necessario che venga presa in considerazione la sospensione temporanea di esomeprazolo.

#### Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di esomeprazolo

Esomeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg due volte al giorno), ha determinato un raddoppiamento dell'esposizione (AUC) ad esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo ed un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione ad esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC<sub>τ</sub> di omeprazolo del 280%. In nessuna di queste situazioni è regolarmente richiesto un adeguamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia, l'adeguamento della dose deve essere preso in considerazione nei pazienti con grave compromissione epatica e se è indicato il trattamento a lungo termine.

Farmaci noti come induttori del CYP2C19 o del CYP3A4 o di entrambi (come rifampicina e l'erba di San Giovanni) possono portare a una riduzione dei livelli sierici di esomeprazolo attraverso un aumento del metabolismo dell'esomeprazolo.

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

### Gravidanza

I dati clinici per esomeprazolo sulle gravidanze esposte sono insufficienti. Con omeprazolo, miscela racemica, i dati ottenuti da studi epidemiologici condotti su un numero maggiore di gravidanze esposte non indicano alcuna malformazione o effetto fetotossico. Gli studi condotti su animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sullo sviluppo embrionale/fetale. Gli studi condotti su animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, parto o sviluppo post-natale. Occorre cautela nel prescrivere il medicinale a donne in gravidanza.

### Allattamento

Non è noto se esomeprazolo venga escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi in donne in allattamento. Pertanto Esomeprazolo EG STADA non deve essere utilizzato durante l'allattamento al seno.

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

Nessun effetto è stato osservato.

## **4.8 Effetti indesiderati**

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



Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza (molto comune  $\geq 1/10$ ; comune  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ; 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, 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 a 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 della ghiandola fundica (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 epatopatia 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, necrolisi 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

### 4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi l'esperienza in caso di sovradosaggio deliberato è molto limitata. I sintomi descritti in relazione all'assunzione di 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. Dosi singole di esomeprazolo 80 mg non hanno causato conseguenze. Nessun antidoto specifico è noto. Esomeprazolo è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e pertanto non è velocemente dializzabile. Come in ogni caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e misure di supporto generiche devono essere adottate.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Esomeprazolo è l'isomero S di omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione specifico mirato. 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 secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima  $H^+K^+-ATPasi$  – la pompa acida e inibisce la secrezione acida sia basale che stimolata.

#### Effetti sulla secrezione acida gastrica

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

Dopo cinque 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 ore e 17 ore su 24 ore nei pazienti con MRGE sintomatica. La proporzione di pazienti che hanno mantenuto il pH intragastrico superiore a 4, rispettivamente per almeno 8, 12 e 16 ore sono stati del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg. Le proporzioni corrispondenti per esomeprazolo 40 mg sono state pari al 97%, 92% e 56%.

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

#### Effetti terapeutici dell'inibizione acida

La guarigione dell'esofagite da reflusso con esomeprazolo 40 mg si verifica in circa il 78% dei pazienti dopo quattro settimane e nel 93% dopo otto settimane.

Il trattamento di una settimana con esomeprazolo 20 mg due volte al giorno e antibiotici appropriati consente un'eradicazione efficace dell'*H. pylori* nel 90% circa dei pazienti.

Dopo il trattamento di eradicazione per una settimana, non è necessaria alcuna monoterapia successiva con farmaci antisecretori per la guarigione efficace delle ulcere e la risoluzione dei sintomi in caso di ulcere duodenali non complicate.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, pazienti con emorragia da ulcera peptica confermata per via endoscopica classificata secondo Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati a ricevere esomeprazolo sotto forma di soluzione per infusione (n=375) o il placebo (n=389). Dopo l'emostasi endoscopica, i pazienti hanno ricevuto esomeprazolo 80 mg come infusione endovenosa di 30 minuti, seguita da un'infusione continua di 8 mg all'ora, o il placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti hanno ricevuto in aperto esomeprazolo 40 mg per via orale per 27 giorni per la soppressione acida. La comparsa di recidive emorragiche nell'arco di 3 giorni è stata del 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo a confronto con il 10,3% per il gruppo trattato con il placebo. 30 giorni dopo il trattamento, la comparsa di recidive emorragiche nel gruppo trattato con esomeprazolo a confronto con il trattato con il placebo è stata del 7,7 vs. 13,6%.

#### Altri effetti correlati all'inibizione acida

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

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

Durante il trattamento a lungo termine con farmaci antisecretori, è stata osservata la comparsa di cisti ghiandolari gastriche con una frequenza alquanto aumentata. Queste alterazioni sono una conseguenza fisiologica della pronunciata inibizione della secrezione acida, sono benigne e sembrano essere reversibili.

La diminuita acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo, inclusi gli inibitori della pompa protonica, aumenta le conte gastriche di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può portare ad un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come *Salmonella* e *Campylobacter* ed in pazienti ospedalizzati, possibilmente anche *Clostridium difficile*.

In due studi condotti con ranitidina usata come principio attivo di confronto, esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella prevenzione delle ulcere gastriche nei pazienti che assumono FANS, compresi FANS selettivi della COX-2.

In due studi condotti con un placebo usato come confronto, esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti che assumono FANS (di età maggiore di 60 anni e/o con ulcera pregressa), compresi FANS selettivi della COX-2.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio condotto in pazienti pediatriche con MRGE (da <1 a 17 anni di età) che ricevono un trattamento a lungo termine con IPP, il 61% dei bambini ha sviluppato gradi minori di iperplasia delle cellule ECL senza rilevanza clinica nota e senza sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e distribuzione

L'esomeprazolo è acido labile ed è somministrato per via orale come granuli gastroresistenti. *In vivo* la conversione in isomero R è trascurabile. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con picchi di livelli plasmatici riscontrabili approssimativamente 1-2 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una singola dose di 40 mg e aumenta al 89% dopo la monosomministrazione giornaliera ripetuta. Per esomeprazolo 20 mg i valori corrispondenti sono rispettivamente del 50% e 68%. Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario nei soggetti sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo. L'esomeprazolo si lega alle proteine del plasma per il 97%.

L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo, sebbene questo non influisca significativamente sull'effetto di esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

#### Biotrasformazione ed eliminazione

L'esomeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo di 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 sulfone, il principale metabolita nel plasma.

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

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 è di circa 1,3 ore dopo monosomministrazioni giornaliere ripetute. La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata a dosi fino a 40 mg due volte al giorno. 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 del metabolismo di primo passaggio e alla clearance sistemica probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata da esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfone. L'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma tra le dosi senza alcuna tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

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

#### Popolazioni speciali di pazienti

Approssimativamente il 2,9±1,5% della popolazione non ha un enzima CYP2C19 funzionale e sono chiamati metabolizzatori lenti. In questi individui è probabile che il metabolismo di esomeprazolo sia principalmente catalizzato dal CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di esomeprazolo 40 mg, la media dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica-tempo è risultata approssimativamente più alta del 100% nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori rapidi). Il picco medio di concentrazioni plasmatiche è aumentato di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia di esomeprazolo.

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

Dopo una singola dose di esomeprazolo 40 mg, 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 di esomeprazolo.

#### Pazienti con disfunzioni di organo

Il metabolismo di esomeprazolo nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata può essere compromesso. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti affetti da grave disfunzione epatica con un conseguente raddoppiamento 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.

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 di esomeprazolo ma non dell'eliminazione del composto di origine non si prevede alcuna alterazione del metabolita di esomeprazolo nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

#### 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**

Studi preclinici "bridging" non rivelano alcun particolare rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta, genotossicità e tossicità sulla riproduzione. Gli studi di carcinogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una sostenuta e pronunciata ipergastrinemia secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e sono state osservate nel ratto dopo trattamenti a lungo termine con gli inibitori della secrezione gastrica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Granuli:*

Acido metacrilico etile acrilato copolimero (1:1) dispersione al 30%

Talco

Trietil citrato

Ipromellosa 3 cPs

Sfere di zucchero

Magnesio stearato

Idrossipropil cellulosa

Glicerolo monostearato 40-55

Polisorbato 80

*Nucleo della compressa:*

Cellulosa microcristallina

Povidone K29/32

Macrogol 6000

Crospovidone Tipo A

Sodio stearil fumarato

*Rivestimento della compressa:*

Ipromellosa

Titanio diossido (E171)

Macrogol/PEG 400

Ferro ossido rosso (E172)

Ferro ossido giallo (E172)

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

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

Blister in Alluminio-PVC/PVDC o OPA/Alluminio/PVC-foglio di alluminio  
Confezioni da: 14, 28 compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

#### **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

##### Sommistrazione mediante sonda gastrica

1. Mettere la compressa in una apposita siringa e riempire la siringa con circa 25 ml di acqua e circa 5 ml di aria. Per alcune sonde, è necessaria una dispersione in 50 ml di acqua per evitare che i granuli ostruiscano la sonda.
2. Agitare immediatamente la siringa finché la compressa non si è disintegrata.
3. Tenere la siringa con la punta rivolta verso l'alto e controllare che la punta non si sia ostruita.
4. Collegare la siringa alla sonda mantenendo la posizione di cui sopra.
5. Agitare la siringa e posizionarla con la punta rivolta verso il basso. Iniettare immediatamente nella sonda 5-10 ml. Capovolgere la siringa dopo l'iniezione e agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta rivolta verso l'alto, per evitare l'ostruzione della punta).
6. Girare la siringa con la punta verso il basso e iniettare immediatamente nella sonda altri 5-10 ml. Ripetere questa procedura fino a quando la siringa è vuota.
7. Riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere il punto 5 se necessario per lavare giù qualsiasi sedimento rimasto nella siringa. Per alcune sonde sono necessari 50 ml di acqua.

##### Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessun requisito speciale

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

EG S.p.A. Via Pavia, 6 – 20136 Milano

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

AIC n. 041803014 – “20 mg compresse gastroresistenti” 14 compresse in blister Al-PVC/PVdC  
AIC n. 041803026 – “20 mg compresse gastroresistenti” 14 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 041803038 – “40 mg compresse gastroresistenti” 14 compresse in blister Al-PVC/PVdC  
AIC n. 041803040 – “40 mg compresse gastroresistenti” 14 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 041803091 – “20 mg compresse gastroresistenti” 28 compresse in blister Al-PVC/PVdC  
AIC n. 041803115 – “20 mg compresse gastroresistenti” 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al  
AIC n. 041803103 – “40 mg compresse gastroresistenti” 28 compresse in blister Al-PVC/PVdC  
AIC n. 041803127 – “40 mg compresse gastroresistenti” 28 compresse in blister OPA/Al/PVC-Al

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

9 Ottobre 2013

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**