

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Mylan Generics Italia 20 mg capsule rigide gastro-resistenti  
Esomeprazolo Mylan Generics Italia 40 mg capsule rigide gastro-resistenti

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 20 mg di esomeprazolo (come magnesio diidrato)  
Eccipienti con effetti noti: ogni capsula contiene 8,05 mg di saccarosio, 1,85 microgrammi di metil-p-idrossibenzoato (E218) e 0,56 microgrammi di propil-p-idrossibenzoato (E216)

Ogni capsula contiene 40 mg di esomeprazolo (come magnesio diidrato)  
Eccipienti con effetti noti: ogni capsula contiene 16,09 mg di saccarosio, 3,65 microgrammi di metil-p-idrossibenzoato (E218) e 1,1 microgrammi di propil-p-idrossibenzoato (E216)

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide gastroresistenti

Capsule con la testa giallo opaco e il corpo bianco opaco sulle quali è stampato in nero "20 mg" sia sulla testa, sia sul corpo. Le capsule contengono microgranuli sferici biancastro-grigi.

Capsule con la testa giallo opaco e il corpo giallo opaco sulle quali è stampato in nero "40 mg" sia sulla testa, sia sul corpo. Le capsule contengono microgranuli sferici biancastro-grigi.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Mylan Generics Italia capsule è indicato per:

#### **Adulti**

##### Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

- trattamento dell'esofagite corrosiva da reflusso
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite risolta per la prevenzione delle recidive
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

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

- remissione dell'*Helicobacter pylori* associato a ulcera duodenale e
- prevenzione della recidiva di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*

##### Pazienti che richiedono terapia continuata con FANS

Remissione delle ulcere gastriche associate a terapia con FANS.

Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a terapia con FANS, in pazienti a rischio.

##### Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta con endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche.

##### Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

### **Adolescenti di età uguale o superiore e 12 anni**

#### Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

- trattamento dell'esofagite corrosiva da reflusso
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite risolta per la prevenzione delle recidive
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

In associazione con antibiotici per il trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori*.

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

Le capsule devono essere ingerite intere con del liquido. Le capsule non devono essere masticate o frantumate.

Per i pazienti che hanno difficoltà di ingestione, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto mescolato in un bicchiere d'acqua non gassata. Non deve essere utilizzato nessun altro liquido poiché il rivestimento enterico può dissolversi. Mescolare e bere l'acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere con mezzo bicchiere d'acqua e bere. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non sono in grado di ingerire, il contenuto della capsule può essere mescolato in acqua non gassata e somministrato tramite tubo gastrico. È importante testare accuratamente l'adeguatezza della siringa e del tubo scelti prima dell'uso. Per le istruzioni per la preparazione e la somministrazione vedere paragrafo 6.6.

#### Adulti e adolescenti a partire dai 12 anni di età

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

- Trattamento dell'esofagite corrosiva da reflusso  
40 mg una volta al giorno per 4 settimane.  
Si raccomanda un ulteriore trattamento di 4 settimane per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.
- Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite risolta per la prevenzione delle recidive  
20 mg una volta al giorno.
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)  
20 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se dopo 4 settimane non è stato ottenuto il controllo dei sintomi, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori esami. Una volta che i sintomi si sono risolti, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto con 20 mg una volta al giorno. Negli adulti può essere usato un regime a richiesta prendendo 20 mg una volta al giorno, quando necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, il successivo controllo dei sintomi con un regime a richiesta non è raccomandato.

#### Adulti

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

- remissione dell'*Helicobacter pylori* associato a ulcera duodenale e
- prevenzione della recidiva di ulcere peptiche in pazienti con dell'*Helicobacter pylori* associato a ulcere

20 mg di Esomeprazolo Mylan Generics Italia con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, tutti 2 volte al giorno per 7 giorni.

#### *Pazienti che richiedono terapia continuata con FANS*

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

Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a terapia con FANS, in pazienti a rischio: 20 mg una volta al giorno.

*Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta con endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche.*

40 mg una volta al giorno per 4 settimane dopo prevenzione indotta con endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche.

#### *Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison*

La dose iniziale raccomandata è Esomeprazolo Mylan Generics Italia 40 mg due volte al giorno. Il dosaggio deve poi essere aggiustato individualmente e il trattamento deve essere continuato per tutto il tempo clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllato con dosi tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. Con dosi superiori agli 80 mg, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

#### Adolescenti dai 12 anni di età

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

Quando si seleziona l'appropriata terapia di combinazione, 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) e all'uso appropriato degli agenti antibatterici. Il trattamento deve essere controllato da uno specialista.

La posologia raccomandata è:

Peso	Posologia
30-40 kg	Combinazione di due antibiotici: Esomeprazolo Mylan Generics Italia 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7.5 mg/kg peso corporeo somministrati tutti 2 volte al giorno per una settimana
> 40 kg	Combinazione di due antibiotici: Esomeprazolo Mylan Generics Italia 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg somministrati tutti 2 volte al giorno per una settimana

#### Bambini al di sotto dei 12 anni di età

esomeprazolo Mylan Generics Italia non deve essere utilizzato in bambini al di sotto dei 12 anni di età poiché non vi sono dati disponibili.

#### Compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non è necessario un aggiustamento della dose. A causa dell'esperienza limitata in pazienti con insufficienza renale grave, questi 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 necessario un aggiustamento della dose. Per i pazienti con compromissione epatica grave, non si deve superare la dose massima di 20 mg di Esomeprazolo Mylan Generics Italia (vedere paragrafo 5.2).

#### Anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità nota al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'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 d'allarme (ad es. significativa perdita di peso involontaria, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è presente ulcera gastrica, deve essere esclusa la malignità, poiché il trattamento con esomeprazolo può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

I pazienti in trattamento a lungo termine (in particolare quelli trattati per più di un anno) devono essere tenuti sotto regolare monitoraggio.

I pazienti in trattamento a richiesta devono essere istruiti a contattare il proprio medico se i sintomi cambiano di tipologia. Quando si prescrive l'esomeprazolo per una terapia a richiesta, si devono tenere in considerazione le implicazioni per le interazioni con altri medicinali, dovute a concentrazioni plasmatiche fluttuanti dell'esomeprazolo. Vedere paragrafo 4.5.

Quando si prescrive l'esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* devono essere tenute in considerazione possibili interazioni di farmaci per tutti i componenti della terapia tripla. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e dunque devono essere prese in considerazione le controindicazioni e le interazioni della claritromicina quando si usa la terapia tripla in pazienti che assumono in concomitanza altri farmaci metabolizzati tramite CYP3A4 quali cisapride.

Questo medicinale contiene saccarosio e i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza della saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Questo medicinale contiene paraidrossibenzoati e può causare reazioni allergiche (eventualmente tardive).

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può portare a un lieve aumento delle infezioni gastrointestinali quali *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

La somministrazione concomitante di esomeprazolo con atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se si giudica inevitabile l'associazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica, si raccomanda uno stretto monitoraggio in associazione ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; l'esomeprazolo non deve superare i 20 mg.

Esomeprazolo Mylan Generics Italia è un inibitore del CYP2C19. Quando si inizia o termina il trattamento con esomeprazolo, il potenziale di interazioni con farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19 deve essere considerato. È osservata un'interazione tra clopidogrel e omeprazolo (vedere il paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Come precauzione, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere evitato.

#### Interferenza con i test di laboratorio

Un aumento del livello di CgA può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto per almeno cinque giorni prima dell'inizio delle misurazioni di CGA.

L'Esomeprazolo, come tutti i farmaci acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo dovrebbe essere tenuto in considerazione nei pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per un ridotto assorbimento di vitamina B12 nel corso di una terapia a lungo termine.

#### Ipomagnesemia

È stata riscontrata ipomagnesemia grave in pazienti trattati con inibitori della pompa protonica come l'esomeprazolo per almeno tre mesi, e nella maggior parte dei casi per un anno. Manifestazioni gravi di ipomagnesemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare possono verificarsi, ma potrebbero iniziare insidiosamente ed essere trascurati. Nei pazienti più colpiti, l'ipomagnesemia è migliorata in seguito a somministrazione di magnesio e cessazione della terapia con PPI.

Per i pazienti per cui ci si aspetta un trattamento prolungato o che assumono inibitori della pompa protonica con la digossina o farmaci che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio, diuretici), gli operatori sanitari devono prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio prima dell'inizio del trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento.

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

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica subacuta sono associati a casi molto rari di SCLE. In caso di lesioni, soprattutto nelle zone della pelle esposte al sole, e se accompagnati da artralgia, il paziente deve rivolgersi subito al medico ed il personale sanitario deve considerare l'interruzione di esomeprazolo. LECS dopo un precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica può aumentare il rischio di SCLE con altri inibitori della pompa protonica.

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

Studi di interazione sono stati condotti solo su adulti.

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

###### *Medicinali con assorbimento pH-dipendente*

La ridotta acidità intragastrica durante il trattamento con esomeprazolo può aumentare o ridurre l'assorbimento dei farmaci se il meccanismo di assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. In comune con l'uso di altri inibitori della secrezione acida o antiacidi, l'assorbimento di medicinali come ketoconazolo, itraconazolo e erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità della digossina del 10% (fino al 30% in due su dieci soggetti). Raramente è stata segnalata tossicità da digossina. Tuttavia, deve essere usata cautela quando esomeprazolo viene somministrato a dosi elevate nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve essere rafforzato.

È stato segnalato che l'omeprazolo interagisce con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica e i meccanismi dietro queste interazioni riferite non sono sempre noti. L'aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono tramite inibizione di CYP 2C19. Per atazanavir e nelfinavir, sono stati riferiti livelli sierici ridotti quando somministrati con omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani ha dato luogo a una sostanziale riduzione nell'esposizione ad atazanavir (riduzione di circa il 75% di AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$ ). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto di omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La somministrazione concomitante di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha dato luogo a una riduzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha ridotto l'AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$  medi di nelfinavir di 36-39% e l'AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$  medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 erano ridotti del 75-92%. Per saquinavir (in concomitanza con ritonavir), sono stati riferiti 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 concomitanza con ritonavir) e amprenavir (in concomitanza con ritonavir). Il

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

#### *Farmaci metabolizzati da CYP2C19*

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima che metabolizza l'esomeprazolo. Pertanto, quando l'esomeprazolo viene associato a farmaci metabolizzati da CYP2C19, quali diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci possono aumentare e può essere necessaria una riduzione della dose. Questo deve essere tenuto in considerazione, in particolare quando si prescrive esomeprazolo per la terapia a richiesta. La somministrazione concomitante di 30 mg di esomeprazolo ha causato una riduzione del 45% nella clearance del diazepam, substrato di CYP2C19. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha causato un aumento del 13% dei valori plasmatici della fenitoina in pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando viene introdotto o sospeso il trattamento con esomeprazolo. Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato  $C_{max}$  e  $AUC_{\tau}$  di voriconazolo (un substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo in pazienti trattati con warfarin in studi clinici ha mostrato che i tempi di coagulazione rientravano nell'intervallo accettato. Tuttavia, nella fase post-marketing, durante il trattamento concomitante sono stati riferiti pochi casi isolati di INR elevato di rilevanza clinica. Si raccomanda il monitoraggio quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con esomeprazolo durante il trattamento con warfarin o con altri derivati cumarinici.

L'omeprazolo così come l'esomeprazolo agisce come inibitore del CYP2C19. L'omeprazolo, somministrato in dosi da 40 mg a soggetti sani in uno studio cross-over, ha aumentato  $C_{max}$  e AUC di cilostazolo del 18% e 26%, rispettivamente e uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e del 69% rispettivamente.

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

Esomeprazolo non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

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

I risultati di studi in soggetti sani hanno mostrato una interazione farmacocinetica (PK) / farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (300 mg di carico dose /75 mg dose di mantenimento giornaliera) ed esomeprazolo (40 mg p.o. al giorno) con conseguente riduzione dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel in media del 40% e conseguente diminuzione dell'inibizione massima (ADP indotta) di aggregazione piastrinica in media del 14%.

Quando clopidogrel è stato somministrato insieme con una combinazione a dose fissa di esomeprazolo 20 mg + 81 mg di aspirina rispetto a clopidogrel da solo in uno studio su soggetti sani, c'è stata una diminuzione dell'esposizione di quasi il 40% del metabolita attivo del clopidogrel. Tuttavia, i livelli

massimi di inibizione (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica in questi soggetti erano gli stessi del clopidogrel ed il clopidogrel + gruppi di prodotti combinati (esomeprazolo aspirina).

Dati contraddittori sulle implicazioni cliniche di un'interazione PK / PD di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati da studi sia osservazionali che clinici. Per precauzione l'uso concomitante di clopidogrel deve essere scoraggiato

#### *Meccanismo d'azione sconosciuto*

E' stato segnalato che la somministrazione concomitante di esomeprazolo fa aumentare i livelli sierici di tacrolimus.

Quando somministrato insieme ad inibitori della pompa protonica, i livelli di metotrexato sono aumentati in alcuni pazienti.

Se viene somministrato methotrexato ad alte dosi si deve considerare la sospensione temporanea di esomeprazolo.

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

Esomeprazolo viene metabolizzato da CYP2C19 e CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore di CYP3A4, la claritromicina (500 mg due volte al giorno) ha dato luogo ad un raddoppiamento nell'esposizione (AUC) a esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore associato di CYP2C19 e CYP3A4 può dar luogo ad un'esposizione a esomeprazolo più che raddoppiata. L'inibitore di CYP2C19 e CYP3A4 voriconazolo ha aumentato l'AUC<sub>r</sub> di omeprazolo del 280%. Un aggiustamento di dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in nessuna di queste situazioni. Tuttavia, deve essere considerato un aggiustamento di dose in pazienti con compromissione epatica grave e qualora sia indicato il trattamento a lungo termine. I farmaci noti per indurre l'attività di CYP2C19 o di CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'Erba di S. Giovanni) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo, aumentando il metabolismo di esomeprazolo.

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

Per l'esomeprazolo, i dati clinici sulle gravidanze esposte sono insufficienti. Con la miscela racemica, omeprazolo, i dati provenienti da studi epidemiologici su un numero maggiore di gravidanze esposte non indicano effetti di malformazione o fetotossici. Studi sugli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo lo sviluppo embrionale/fetale. Gli studi su animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza, il parto o lo sviluppo post-natale. Si deve esercitare cautela quando si prescrive questo medicinale alle donne in gravidanza.

Non è noto se l'esomeprazolo venga escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi su donne in allattamento. Pertanto Esomeprazolo Mylan Generics Italia non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Non è stato osservato alcun effetto.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Nel programma di studi clinici per esomeprazolo e nell'esperienza post-marketing sono state identificate le seguenti reazioni avverse. Nessuna di queste è stata dimostrata come dose-correlata.

Le reazioni sono classificate in base alla frequenza: molto comune > 1/10; comune da  $\geq 1/100$  a <1/10; non comune da  $\geq 1/1,000$  a <1/100; raro da  $\geq 1/10,000$  a <1/1,000; molto raro <1/10,000; non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).



<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	Raro	Reazioni di ipersensibilità ad es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatriemia
	Non nota	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); ipomagnesiemia grave può essere correlata con ipocalcemia. Ipomagnesiemia che può anche essere associata a ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, depressione, confusione,

	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune	Cefalea
	Non comune	Stordimento, parestesia, sonnolenza
	Raro	Disturbi del gusto
<b>Patologie dell'occhio</b>	Raro	Visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Non comune	Vertigini
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Raro	Broncospasmo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Secchezza delle fauci
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Non nota	Coliti microscopiche
<b>Patologie epatobiliari</b>	Non comune	Aumento degli enzimi epatici
	Raro	Epatite con o senza itterizia
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica pre-esistente.
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune	Dermatite, prurito, rash, orticaria
	Raro	Alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)
	Non nota	Lupus Eritematoso cutaneo subcutaneo (vedere paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Non comune	Fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Artralgia, mialgia

	Molto raro	Debolezza muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata riportata in concomitanza anche insufficienza renale.
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Molto raro	Ginecomastia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	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

Fino ad oggi l'esperienza di sovradosaggio deliberato è molto limitata. I sintomi descritti relativamente a 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo sono state prive di conseguenze. Non si conosce un antidoto specifico. Esomeprazolo si lega estensivamente alle proteine e pertanto non è dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere utilizzate misure di supporto generali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica

Codice ATC: A02B C05

Esomeprazolo è l'S-isomero di omeprazolo e riduce la secrezione di acidi gastrici attraverso un meccanismo di azione specifico mirato. È un inibitore specifico della pompa acida nella cellula parietale. L'R-isomero e l'S-isomero di omeprazolo hanno attività farmacodinamica simile.

#### Sito e meccanismo di azione

Esomeprazolo è una base debole e si concentra e viene convertito in forma attiva nell'ambiente altamente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima  $H^+K^+-ATPasi$  – la pompa acida e inibisce la secrezione dell'acido sia al basale che stimolata.

#### Effetto sulla secrezione di acidi gastrici

Dopo dose orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg la comparsa dell'effetto entro un'ora. Dopo somministrazione ripetuta con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno per 5 giorni, la produzione massima media di acido dopo stimolo con pentagastrina si è ridotta del 90% 6-7 ore dopo la dose del giorno 5.

Dopo 5 giorni di somministrazione orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, il pH intragastrico superiore a 4 veniva mantenuto per un tempo medio rispettivamente di 13 e 17 ore nell'arco delle 24 ore in pazienti con GERD sintomatica. La percentuale di pazienti che mantenevano un pH superiore a

4 per almeno 8, 12 e 16 ore rispettivamente per esomeprazolo 20 mg era 76%, 54% e 24%. Le corrispondenti percentuali per esomeprazolo 40 mg erano 97%, 92% e 56%.

Utilizzando AUC come parametro surrogato per la concentrazione plasmatica, è stata dimostrata una relazione tra l'inibizione della secrezione di acidi e l'esposizione.

#### Effetti terapeutici sull'inibizione acida

La remissione dell'esofagite da reflusso con esomeprazolo 40 mg avviene in circa il 78% dei pazienti, dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane.

Il trattamento di una settimana con esomeprazolo 20 mg due volte al giorno e antibiotici appropriati è riuscito a eradicare con successo l'*H. pylori* in circa il 90% dei pazienti.

Dopo il trattamento di eradicazione per una settimana, per una remissione efficace dell'ulcera e per la risoluzione dei sintomi nelle ulcere duodenali senza complicazioni non è necessaria una monoterapia successiva con farmaci anti-secretori.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo i pazienti con ulcera peptica emorragica confermata da endoscopia, caratterizzata secondo Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) venivano randomizzati per il trattamento con esomeprazolo soluzione per infusione (n=375) o placebo (n=389). In seguito a emostasi endoscopica, i pazienti venivano trattati con 80 mg di esomeprazolo in infusione endovenosa per 30 minuti seguita da infusione continua di 8 mg/h oppure con placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti venivano trattati con 40 mg di esomeprazolo orale in open-label per 27 giorni per la soppressione degli acidi. La comparsa di nuova emorragia entro 3 giorni era del 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al 10,3% nel gruppo placebo. 30 giorni dopo il trattamento la comparsa di nuova emorragia nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al gruppo trattato con placebo era 7,7% vs. 13,6%.

#### Altri effetti collegati all'inibizione degli acidi

Durante il trattamento con principi attivi anti-secretori, la gastrinemia aumenta in risposta alla riduzione della secrezione di acidi. Anche CgA aumenta per diminuzione dell'acidità gastrica. L'aumento del livello di CgA può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. Dati di letteratura indicano che il trattamento con inibitori di pompa protonica deve essere interrotto almeno 5 giorni prima della misurazione CgA. Se CgA e i livelli di gastrina non si sono normalizzati dopo cinque giorni, le misurazioni devono essere ripetute 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con esomeprazolo.

Un aumento nel numero di cellule ECL, possibilmente collegato all'aumento dei livelli di gastrinemia, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati sono considerati di nessuna rilevanza clinica.

Durante il trattamento a lungo termine con farmaci anti-secretori, è stata riferita l'insorgenza di cisti glandulari gastriche con frequenza piuttosto aumentata. Questi cambiamenti sono una conseguenza fisiologica della marcata inibizione della secrezione di acidi, sono benigni e sembrano essere reversibili.

La ridotta acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo inclusi gli inibitori della pompa protonica, aumenta il numero di batteri gastrici normalmente presenti nel tratto gastro-intestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può portare ad un lieve aumento delle infezioni gastrointestinali, quali *Salmonella* e *Campylobacter* e, in pazienti ospedalizzati anche *Clostridium difficile*.

In due studi con ranitidina come medicinale di confronto attivo, esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella remissione di ulcere gastriche in pazienti trattati con FANS, inclusi i FANS selettivi per COX-2.

In due studi con placebo come comparatore attivo, esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella prevenzione di ulcere gastriche e duodenali in pazienti trattati con FANS (di età >60 e/o con precedenti ulcere), inclusi i FANS selettivi per COX-2.

#### *Popolazione pediatrica*

In uno studio in pazienti pediatriche con MRGE (da 1 a 17 anni di età) in trattamento con PPI a lungo termine, il 61% dei bambini ha sviluppato gradi minori di iperplasia delle cellule ECL senza alcun significato clinico noto e senza sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e distribuzione

Esomeprazolo è acido-labile e viene somministrato per via orale in granuli a rivestimento enterico. La conversione *in vivo* nell'R-isomero è trascurabile. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con livelli plasmatici massimi raggiunti entro 1-2 ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una dose singola di 40 mg e aumenta fino a 89% dopo la somministrazione ripetuta una volta al giorno. Per esomeprazolo 20 mg i valori corrispondenti sono rispettivamente 50% e 68%. Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario in soggetti sani è di circa 0,22 k/kg di peso corporeo. Il 97% di esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

L'assunzione di cibo ritarda e riduce l'assorbimento di esomeprazolo sebbene ciò non abbia influenza significativa sull'effetto di esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

### Biotrasformazione ed eliminazione

L'esomeprazolo viene completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo dell'esomeprazolo dipende da CYP2C19 polimorfico, responsabile della formazione degli idrossi- e dimetil-metaboliti di esomeprazolo. La restante parte dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfone, il principale metabolita plasmatico.

I parametri riportati sotto riflettono principalmente la farmacodinamica in individui con un enzima CYP2C19 funzionale, metabolizzatori estensivi.

La clearance plasmatica totale è di circa 17 l/h dopo dose singola e di circa 9 l/h dopo somministrazione ripetuta. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1,3 ore dopo dose ripetuta una volta al giorno. La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg due volte al giorno. L'area sotto la curva di concentrazione/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e da luogo ad un aumento più che proporzionale alla dose nell'AUC dopo somministrazione ripetuta. Questa dipendenza da tempo e dose è dovuta a un aumento del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica causata probabilmente da una inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone. Nel corso della somministrazione una volta al giorno l'esomeprazolo viene completamente eliminato dal plasma tra le dosi senza alcuna tendenza all'accumulo.

I principali metaboliti di esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione di acidi gastrici. Quasi l'80% della dose orale di esomeprazolo viene escreto sotto forma di metaboliti nelle urine, il resto nelle feci. Meno dell'1% del composto di origine viene ritrovato nelle urine.

### Speciali popolazioni di pazienti

Circa 2,9 ± 1,5% della popolazione è carente di enzima CYP2C19 funzionale. Questi individui vengono definiti metabolizzatori scarsi. In questi individui il metabolismo di esomeprazolo viene probabilmente catalizzato essenzialmente da CYP3A4. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sotto la curva della concentrazione/tempo era di circa il 100% più elevata nei metabolizzatori scarsi rispetto ai soggetti con enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori estensivi). Le concentrazioni plasmatiche massime medie erano aumentate di circa il 60%.

Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia di esomeprazolo.

Il metabolismo di esomeprazolo non viene alterato in maniera significativa nei soggetti anziani (71-80 anni di età).

In seguito a una dose singola di 40 mg di esomeprazolo l'area media sotto la curva concentrazione/tempo è di circa il 30% più elevata nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno non sono state osservate differenze legate al sesso di appartenenza. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia di esomeprazolo.

#### Compromissione della funzionalità d'organo

Il metabolismo di esomeprazolo in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata può essere compromesso. La velocità metabolica viene ridotta in pazienti con disfunzione epatica grave causando un raddoppiamento dell'area sotto la curva concentrazione/tempo di esomeprazolo. Pertanto, nei pazienti con grave disfunzione epatica non si deve superare la dose massima di 20 mg.

Non sono stati eseguiti studi in pazienti con funzionalità renale ridotta. Poiché il rene è responsabile della secrezione dei metaboliti di esomeprazolo ma non dell'eliminazione del composto originario, non si prevede che il metabolismo di esomeprazolo sia modificato nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

#### Pazienti pediatrici

##### Adolescenti di 12-18 anni di età

Dopo somministrazione di dosi ripetute di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, l'esposizione totale (AUC) e il tempo per raggiungere la concentrazione plasmatica massima ( $t_{max}$ ) nei pazienti di età tra i 12 e i 18 anni era simile a quella degli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo.

### **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Studi non clinici provvisori non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità riproduttiva. Studi di potenziale cancerogeno nei ratti con la miscela racemica hanno mostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una ipergastrinemia intensa e marcata secondaria a una ridotta produzione di acidi gastrici e sono stati osservati dopo il trattamento a lungo termine nel ratto con inibitori della secrezione degli acidi gastrici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Contenuto della capsula:

sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais),

ipromellosa,

emulsione di dimeticone al 35% (che contiene dimeticone, propil-p-idrossibenzoato (E216), metil-p-idrossibenzoato (E218), acido sorbico, sodio benzoato, polisorbato 20, octilfenossi-poli(tossietanolo e propilenglicole),

polisorbato 80,

mannitolo,

monogliceridi diacetilati,

talco,

copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1) dispersione al 30% (che contiene copolimero dell'acido metacrilico e etilacrilato, sodio laurilsolfato e polisorbato 80),

trietilcitrate

stearoil-macrogliceridi

Involucro della capsula:

ferro ossido nero (E172),

lacca,

gelatina,  
ferro ossido giallo (E172)  
titanio diossido (E171)

## 6.2 Incompatibilità

Non applicabile

## 6.3 Periodo di validità

Blister:  
2 anni

Flaconi  
Prima dell'apertura del flacone: 2 anni  
Dopo l'apertura del flacone: 3 mesi

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.  
Flacone: tenere il contenitore ben chiuso per proteggerlo dall'umidità

Blister: conservare il medicinale nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi HDPE contenenti un essiccante (gel di silice) chiusi con un tappo bianco PP. L'apertura del flacone è sigillata con un sigillo ad induzione di alluminio.  
Confezioni 20 mg: 28, 30 o 90 capsule  
Confezioni: 40 mg: 28, 30 o 90 capsule

Blister PA-Al-PVC/Al  
Confezioni 20 mg : 7, 14, 15, 28, 30, 50, 60 o 90 capsule  
Confezioni 40 mg:: 14, 15, 28, 30, 50, 60 o 90 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

### Somministrazione con tubo gastrico:

1. Aggiungere il contenuto della capsula a circa 25 ml o 50 ml di acqua. (Per alcuni tubi, la dispersione in 50 ml di acqua è necessaria per prevenire che i granuli ostruiscano il tubo)
2. Versare la sospensione in una siringa e aggiungere circa 5 ml di aria
3. Agitare immediatamente la siringa per circa 2 minuti per disperdere i granuli.
4. Tenere la siringa con la punta verso l'alto e verificare che la punta non sia ostruita.
5. Attaccare la siringa al tubo mantenendo la posizione di cui sopra.
6. Agitare la siringa e posizionarla con la punta verso il basso. Iniettare immediatamente 5-10 ml nel tubo. Invertire la siringa dopo l'iniezione e agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta verso l'alto per evitare l'ostruzione della punta)
7. Rovesciare la siringa con la punta verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nel tubo. Ripetere questa procedura fino allo svuotamento della siringa.
8. Riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere la fase 6 se necessario per lavare via qualsiasi sedimento rimasto nella siringa. Per alcuni tubi, sono necessari 50 ml di acqua.

### Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare

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

MYLAN S.p.A.  
Via Vittor Pisani 20 – 20124 - Milano  
ITALIA

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

20 mg capsule rigide gastroresistenti 7 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124012

20 mg capsule rigide gastroresistenti 14 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124024/

20 mg capsule rigide gastroresistenti 15 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124036

20 mg capsule rigide gastroresistenti 28 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124048

20 mg capsule rigide gastroresistenti 30 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124051

20 mg capsule rigide gastroresistenti 50 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124063

20 mg capsule rigide gastroresistenti 60 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124075

20 mg capsule rigide gastroresistenti 90 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124087

40 mg capsule rigide gastroresistenti 14 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124099

40 mg capsule rigide gastroresistenti 15 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124101

40 mg capsule rigide gastroresistenti 28 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124113

40 mg capsule rigide gastroresistenti 30 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124125

40 mg capsule rigide gastroresistenti 50 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124137

40 mg capsule rigide gastroresistenti 60 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124149



40 mg capsule rigide gastroresistenti 90 capsule in blister PA/AL/PVC/AL  
AIC n. 040124152

40 mg capsule rigide gastroresistenti 28 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040124164

40 mg capsule rigide gastroresistenti 30 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040124176

40 mg capsule rigide gastroresistenti 90 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040124188

20 mg capsule rigide gastroresistenti 28 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040124190

20 mg capsule rigide gastroresistenti 30 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040124202

20 mg capsule rigide gastroresistenti 90 capsule in flacone HDPE  
AIC n. 040124214

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE**  
Rinnovo giugno 2015

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**