

## **RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

Agenzia Italiana del Farmaco

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Mylan 20 mg capsule rigide gastroresistenti

Esomeprazolo Mylan 40 mg capsule rigide gastroresistenti

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 20 mg di esomeprazolo (come esomeprazolo magnesio)

Ogni capsula contiene 40 mg di esomeprazolo (come esomeprazolo magnesio)

Eccipienti: sfere di zucchero (contenenti non più del 92% di saccarosio calcolato su base anidra)

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide gastroresistenti

20 mg:

Granuli di colore da bianco a crema contenuti in capsule rigide di gelatina con la testa rosa ed il corpo rosa, con stampato in inchiostro nero "Mylan" sopra "EM 20" sia sulla testa che sul corpo.

40 mg:

Granuli di colore da bianco a crema contenuti in capsule rigide di gelatina con la testa marrone ed il corpo marrone, con stampato in inchiostro nero "Mylan" sopra "EM 40" sia sulla testa che sul corpo.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Mylan capsule è indicato per:

#### **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.**

### 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 anche essere aperte e i granuli mescolati in mezzo bicchiere d'acqua non gassata. Non deve essere utilizzato nessun altro liquido poiché il rivestimento enterico può dissolversi. 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, le capsule possono essere aperte ed i granuli mescolati in acqua non gassata e somministrati 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 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 40 mg due volte al giorno. Il dosaggio deve poi essere aggiustato individualmente e il trattamento deve essere continuato per tutto il tempo

cl 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 a 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

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

Esomeprazolo Mylan 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 (vedere paragrafo 5.2).

#### **Anziani**

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'esomeprazolo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti. 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 altre medicinali 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.

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.

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

##### 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 di 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 ketoconazolo e itraconazolo può diminuire durante il trattamento con esomeprazolo.

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 del 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 dal 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<sub>τ</sub> 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 aumento

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.

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.

#### **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 richiesta 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.

#### **4.6 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 umano. Non sono stati condotti studi su donne in allattamento. Pertanto Esomeprazolo Mylan 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 ( $\geq 1/10$ )

Comune ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ )

Non comune ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )

Raro ( $\geq 1/10.000$  to  $< 1/1000$ )

Molto raro ( $< 1/10.000$ ), non nota (non può essere stimata sulla base dei dati disponibili)

All'interno di ogni gruppo, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine di gravità decrescente.

	Comune	Non comune	Raro	Molto raro
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>			Leucopenia, trombocitopenia	Agranulocitosi, pancitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>			Reazioni di ipersensibilità ad es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico	
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>		Edema periferico	Iponatriemia	
<b>Disturbi psichiatrici</b>		Insonnia	Agitazione, confusione, depressione	Aggressività, allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Cefalea	Capogiri, parestesia, sonnolenza	Disturbi del gusto	
<b>Patologie dell'occhio</b>			Visione offuscata	
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>		Vertigini		
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>			Broncospasmo	
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito	Secchezza delle fauci	Stomatite, candidosi gastrointestinale	
<b>Patologie epatobiliari</b>		Aumento degli enzimi epatici	Epatite con o senza ittero	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica preesistente
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>		Dermatite, prurito, rash, orticaria	Alopecia, fotosensibilità	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>			Artralgia, mialgia	Debolezza muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>				Nefrite interstiziale
<b>Patologie</b>				Ginecomastia

<b>dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>				
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>			Malessere, aumento della sudorazione	

#### 4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi l'esperienza di sovradosaggio intenzionale 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 è noto un antidoto specifico. Esomeprazolo si lega ampiamente alle proteine e pertanto non è facilmente 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 si presenta 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 di acidi

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 farmaci anti-secretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla riduzione della secrezione di acidi.

Un aumento nel numero di cellule ECL (cellule simili alle enterocromaffini), possibilmente collegato all'aumento dei livelli di gastrina nel siero, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo.

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 del rischio di infezioni gastrointestinali, quali *Salmonella* e *Campylobacter*.

In due studi con ranitidina come comparatore attivo, l'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, l'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.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento e distribuzione

L'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 l/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.

### Metabolismo ed escrezione

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 farmacocinetica 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 porta ad un aumento più che proporzionale alla dose nell'AUC dopo somministrazione ripetuta. Questa dose- e tempo-dipendenza è dovuta a una diminuzione 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  $2,9 \pm 1,5\%$  della popolazione è carente di enzima CYP2C19 funzionale. Questi individui vengono definiti metabolizzatori lenti. 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 lenti 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 organica

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 disfunzione epatica grave non si deve superare la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo o i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo con la dose una volta al giorno.

Non sono stati eseguiti studi in pazienti con funzionalità renale ridotta. Poiché il rene è responsabile della escrezione 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 di farmaco ( $t_{max}$ ) 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 preclinici 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 cancerogenicità 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**

#### Nucleo:

sfere di zucchero (contenenti saccarosio e amido di mais)  
crospovidone  
idrossipropilcellulosa

#### Sottorivestimento:

mannitolo

#### Rivestimento enterico:

dispersione al 30% copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1)  
trietilcitrate  
glicerolo monostearato  
polisorbato 80

#### Lubrificante

Talco

#### Involucro della capsula testa e corpo

Ferro ossido rosso E172  
Ferro ossido giallo E172 (solo 40 mg)  
Titanio diossido E171  
Gelatina  
Acqua purificata  
Sodio laurilsolfato

#### Inchiostro di stampa

Gommalacca  
Glicole propilenico  
Soluzione concentrata di ammoniaca  
Ferro ossido nero E172  
Potassio idrossido

### **6.2 Incompatibilità**

Non applicabile

### **6.3 Periodo di validità**

Blister: 2 anni

Flacone: 2 anni. 3 mesi dopo la prima apertura

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

Conservare il medicinale nella confezione originale.

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

Blister OPA-AL-PVC/Al

Confezioni: 7, 14, 28, 30, 50, 56, 98 e 100 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

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

#### Somministrazione con tubo gastrico:

1. Aprire la capsula e svuotare i granuli in un'appropriata siringa, riempire la siringa con circa 25 ml di acqua e 5 ml di aria. Per alcuni tubi, la dispersione in 50 ml di acqua è necessaria per prevenire che i granuli ostruiscano il tubo.
2. Agitare immediatamente la siringa per circa 2 minuti per disperdere i granuli nella sospensione.
3. Tenere la siringa con la punta verso l'alto e verificare che la punta non sia ostruita.
4. Attaccare la siringa al tubo mantenendo la posizione di cui sopra.
5. 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)
6. 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.
7. Riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere la fase 5 se necessario per lavare via qualsiasi sedimento rimasto nella siringa. Per alcuni tubi, sono necessari 50 ml di acqua.

## **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**

AIC n.

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

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

Ottobre 2011

Agenzia Italiana del Farmaco