

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Mylan Italia 20 mg compresse gastroresistenti
Esomeprazolo Mylan Italia 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistenti contiene 20 mg di esomeprazolo (come esomeprazolo magnesio)

Ogni compressa gastroresistenti contiene 40 mg di esomeprazolo (come esomeprazolo magnesio)

Eccipiente con effetto noto:

Ogni compressa gastroresistenti contiene anche non più di 20,537 mg di saccarosio.

Ogni compressa gastroresistenti contiene anche non più di 41,073 mg di saccarosio.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Compresse gastroresistenti.

20 mg:

Compresse di colore rosa chiaro, rivestite con film, 14.5 mm x 7.75 mm, oblunghe, biconvesse, con inciso "M" su di un lato e "EM3" sull'altro lato della compressa..

40 mg:

Compresse di colore rosa, rivestite con film, 19 mm x 9 mm, oblunghe, biconvesse con inciso "M" su di un lato e "EM4" sull'altro lato della compressa.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti

Esomeprazolo Mylan Italia compresse gastroresistenti è indicato per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (GORD)

- 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 (GORD)

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.

Solo 40 mg:

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

Adolescenti a partire dai 12 anni:

Malattia da reflusso gastroesofageo (GORD)

- 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 (GORD)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite intere con del liquido. Le compresse non devono essere masticate o frantumate. Per i pazienti che hanno difficoltà di ingestione, le compresse possono anche essere sciolte in mezzo bicchiere d'acqua non gassata. Non deve essere utilizzato nessun altro liquido poiché il rivestimento enterico può dissolversi. Mescolare fino a quando le compresse siano sciolte 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 nulla, le compresse possono sciolte 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 (GORD)

- 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 (GORD)

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 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.

Solo 40 mg:

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche.

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

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison

Il dosaggio iniziale raccomandato è Esomeprazolo Mylan 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 controllata 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.

Adolescenti dai 12 anni di età

Trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori*

Quando si seleziona una appropriata terapia di associazione, si devono prendere come riferimento le linee guida nazionali, regionali e locali relative alla resistenza batterica, durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni), e l'uso appropriato di agenti antibatterici. Il trattamento deve essere controllato da uno specialista.

La posologia raccomandata è la seguente:

Peso	Posologia
30 - 40 kg	In associazione con due antibiotici: vengono somministrati insieme Esomeprazolo Mylan Italia 20 mg, amoxicillina 750 mg and claritromicina 7,5 mg/kg di peso corporeo due volte al giorno per una settimana
> 40 kg	In associazione con due antibiotici: vengono somministrati insieme Esomeprazolo Mylan Italia 20 mg, amoxicillina 1 g and claritromicina 500 mg are due volte al giorno per una settimana

Popolazione pediatrica al di sotto dei 12 anni di età

Per la posologia in pazienti tra 1 e 11 anni di età si faccia riferimento all'RCP di esomeprazolo bustine.

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 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.

Esomeprazolo Mylan Italia 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 Mylan Italia 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. 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 del rischio 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.

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Quando si inizia o termina il trattamento con esomeprazolo, si deve considerare il potenziale di interazioni con farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19. E' stata riscontrata un'interazione tra clopidogrel ed omeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. Per precauzione, si deve sconsigliare l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel.

Interferenza con test di laboratorio

Un aumento dei livelli 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 medicinali bloccanti degli acidi, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo-acloridria. Questo deve essere preso in considerazione in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per ridurre l'assorbimento della vitamina B12 in terapia a lungo termine.

Gli inibitori della pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Ipomagnesemia

E' stato osservato che gli inibitori della pompa protonica (PPI) come l'esomeprazolo in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliorava dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo sugli adulti.

Effetti dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Medicinali con assorbimento pH-dipendente

La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e con gli altri inibitori della pompa protonica può aumentare o ridurre l'assorbimento di medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di medicinali come ketoconazolo e 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 aumenta la biodisponibilità della digossina del 10% (fino al 30% in due soggetti su dieci). Tossicità da digossina è stata raramente segnalata. 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 con 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. L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato C_{max} e AUC_{τ} 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.

L'omeprazolo come pure l'esomeprazolo agiscono come inibitori di CYP2C19. L'omeprazolo, somministrato in dosi da 40 mg a soggetti sani in uno studio incrociato, ha aumentato la C_{max} e l' AUC di cilostazolo del 18% e del 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.

In uno studio clinico incrociato, sono stati somministrati clopidogrel (dose di carico di 300 mg seguita da 75 mg/die) in monoterapia e con omeprazolo (80 mg nello stesso momento, come il clopidogrel) per 5 giorni. L'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel si era ridotta del 46% (giorno 1) e del 42% (Giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo sono stati somministrati insieme. La media dell'inibizione dell'aggregazione piastrinica (IPA) risultava diminuita del 47% (24 ore) e del 30% (Giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo venivano somministrati insieme. In un altro studio è stato dimostrato che la somministrazione di clopidogrel e omeprazolo in diversi momenti non ha impedito la loro interazione che probabilmente ha guidato l'effetto inibitorio di omeprazolo sulla CYP2C19. A partire da studi osservazionali e clinici sono stati riportati dati inconsistenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione PK/PD in termini di eventi cardiovascolari maggiori.

Meccanismo non noto

Se somministrato insieme ad inibitori di pompa protonica, è stato riportato un aumento dei livelli di metotrexato in alcuni pazienti. In caso di somministrazione di alti dosaggi di metotrexato può essere necessario prendere in considerazione la sospensione temporanea dell'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 combinato 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_τ 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.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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 usare cautela quando si prescrive questo medicinale alle donne in gravidanza.

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo venga escreto nel latte materno umano. Non sono stati condotti studi su donne in allattamento. Pertanto, Esomeprazolo Mylan 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 ($\geq 1/10$); Comune ($\geq 1/100$ a $<1/10$); Non comune ($\geq 1/1000$, a $< 1/100$); Raro ($\geq 1/10.000$ a $<1/1000$); Molto raro ($<1/10.000$); Non nota (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/shock anafilattico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Non comune: Edema periferico

Raro: Iponatriemia

Non nota: Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4).

Disturbi psichiatrici

Non comune: Insonnia

Raro: Agitazione, confusione, depressione

Molto raro: Aggressività, allucinazioni

Patologie del sistema nervoso

Comune: Cefalea

Non comune: Capogiri, parestesia, sonnolenza

Raro: Disturbi del gusto

Patologie dell'occhio

Raro: Visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto

Non comune: Vertigini

Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche

Raro: Broncospasmo

Patologie gastrointestinali

Comune: Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito

Non comune: Secchezza del cavo orale

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 in pazienti con malattia epatica preesistente

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune: Dermatite, prurito, rash, orticaria

Raro: Alopecia, fotosensibilità

Molto raro: Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune: Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4).

Raro: Artralgia, mialgia

Molto raro: Debolezza muscolare

Patologie renali e urinarie

Molto raro: Nefrite interstiziale

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella

Molto raro: Ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Raro: 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

L'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

L'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. La cromogranina A (CgA) aumenta anche a causa della diminuzione dell'acidità gastrica.

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.

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* e, in pazienti ospedalizzati, probabilmente anche da *Clostridium difficile*.

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.

Popolazione pediatrica

In uno studio in pazienti pediatrici con GORD (<1 a 17 anni di età) sottoposti ad un trattamento a lungo termine con PPI, il 61% dei bambini ha sviluppato iperplasia delle cellule ECL di grado minore 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 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.

Popolazioni particolari di pazienti

Circa il $2,9 \pm 1,5\%$ della popolazione è carente di enzima CYP2C19 funzionale e tali 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.

Popolazione pediatrica

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 (saccarosio e amido di mais)
Crosprovidone (tipo B) (E1202)
Idrossipropilcellulosa (E463)
Sodio laurilsolfato

Sotto-rivestimento 1:

Mannitolo (E421)

Sotto-rivestimento 2:

Povidone (E1201)
Talco (E553b)
Macrogol 6000

Rivestimento enterico:

Co-polimero acido metacrilico -etilacrilato (1:1) dispersione al 30%
Trietilcitrate (E1505),
Glicerolo monostearato (E471)
Polisorbato 80 (E433)
Talco (E553b)
Titanio diossido (E171)

Lubrificante:

Talco (E553b)

Miscelazione e compressione:
Cellulosa microcristallina (E460)
Mannitolo (E421)
Crospovidone (tipoA) (E1202)
Macrogol 6000
Sodio stearil fumarato

Rivestimento Opadry Chiaro
Opadry Chiaro YS-1-7006 consistente in:
Ipromellosa (E464)
Macrogol 400
Macrogol 8000

Rivestimento Opadry Rosa (solo per le compresse da 20 mg):
Opadry Rosa 03B540026 consistente in:
Ipromellosa (E464),
Titanio disossido (E171),
Macrogol 400,
Sodio laurilsolfato,
Ferro ossido rosso (E172),
Ferro ossido giallo (E172),
Ferro ossido nero (E172)

Rivestimento Opadry Marrone (solo per le compresse da 40 mg):
Opadry Marrone 03B565012 consistente in:
Ipromellosa (E464)
Titanio disossido (E171)
Macrogol 400,
Sodio laurilsolfato,
Ferro ossido rosso (E172),
Ferro ossido giallo (E172).

6.2 Incompatibilità

Non applicabile

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister a freddo con essiccante incorporato comprensivo di lamina con uno strato desiccante su un lato e uno strato di alluminio rigido temperato sull'altro lato, contenente 14 o 28 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione con tubo gastrico:

1. Porre la compressa dentro un'appropriata siringa e 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 la compressa.
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

041886019/M "20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister Al
041886021/M "20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister Al
041886033/M "40 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse in blister Al
041886045/M "40 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse in blister Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO