

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Bluefish 20 mg compresse gastroresistenti  
Esomeprazolo Bluefish 40 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20/40mg di esomeprazolo (come magnesio diidrato).

Eccipiente(i) con effetto noto: ogni compressa gastroresistente contiene saccarosio 8,74/17,48 mg e lattosio monoidrato circa 37,35/ 74,70 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente

20 mg: Compresse di colore rosa chiaro, di forma ovale, di dimensioni pari a circa 14,2 x 7,1 mm, con l'incisione 'H' su un lato e '186' sull'altro lato.

40 mg: Compresse di colore rosa, di forma ovale, di dimensioni pari a circa 16,2 x 8,1 mm, con l'incisione 'H' su un lato e '187' sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Bluefish compresse sono indicate per:

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

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva.
- mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

#### **In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e**

- guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e
- prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

#### **Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS**

- guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS.
- prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio.

**Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta tramite somministrazione endovenosa.**

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

Adolescenti dai 12 anni di età

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

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
- mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

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

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

Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di liquidi. Le compresse non devono essere masticate o frantumate.

Nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le compresse possono essere disperse in acqua non gassata e somministrate per mezzo di un sondino gastrico. E' importante verificare accuratamente l'adeguatezza della siringa e del sondino. Per le istruzioni sulla preparazione e somministrazione vedere paragrafo 6.6.

Adulti e adolescenti dai 12 anni di età

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

- Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva  
40 mg una volta al giorno per 4 settimane.  
In caso di esofagite non cicatrizzata o di persistenza dei sintomi, si raccomanda di prolungare il trattamento per altre 4 settimane.
- Mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite  
20 mg una volta al giorno.
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)  
20 mg una volta al giorno nei pazienti che non sono affetti da esofagite. Se il controllo sintomatologico non dovesse essere raggiunto dopo quattro settimane di terapia, il paziente deve eseguire ulteriori indagini cliniche. Una volta risolta la sintomatologia, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto assumendo 20 mg una volta al giorno. Negli adulti, quando necessario, può essere adottato un regime di assunzione di 20 mg una volta al giorno, al bisogno. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, non è raccomandato il successivo controllo dei sintomi adottando un regime di assunzione al bisogno.

Adulti

**In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e**

- guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e
- prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*

20 mg di Esomeprazolo Bluefish con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, tutti due volte al giorno per 7 giorni.

#### **Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS**

- guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS: La dose abituale è di 20 mg una volta al giorno. La durata del trattamento è di 4-8 settimane.
- prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio: 20 mg una volta al giorno.

#### **Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta tramite somministrazione endovenosa.**

40 mg una volta al giorno per 4 settimane dopo prevenzione, indotta dalla somministrazione endovenosa, del risanguinamento delle ulcere peptiche.

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

Il dosaggio iniziale raccomandato è Esomeprazolo Bluefish 40 mg due volte al giorno. Il dosaggio deve essere adattato individualmente ed il trattamento proseguito fino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggior parte dei pazienti può essere controllata con dosi comprese tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. Dosi superiori a 80 mg al giorno devono essere suddivise in due somministrazioni giornaliere.

#### **Adolescenti dai 12 anni di età**

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

Nella scelta della terapia di associazione appropriata, devono essere prese in considerazione le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali riguardanti la resistenza batterica, la durata del trattamento (più comunemente 7 giorni ma talvolta fino a 14 giorni) e l'uso appropriato degli antibiotici. Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di uno specialista.

La posologia raccomandata è la seguente:

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

#### **Popolazione pediatrica**

Nei pazienti di età compresa tra 1 e 11 anni altre forme farmaceutiche/dosaggi possono risultare più appropriati per l'uso in questa popolazione.

#### **Compromissione della funzionalità renale**

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è richiesto alcun aggiustamento della dose. In considerazione della limitata esperienza clinica, i pazienti con grave insufficienza renale devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

### **Compromissione della funzionalità epatica**

Nei pazienti con compromissione della funzionalità epatica da lieve a moderata non è richiesto alcun aggiustamento della dose. Nei pazienti con funzionalità epatica gravemente compromessa non deve essere superata la dose massima di 20 mg di esomeprazolo (vedere paragrafo 5.2).

### **Pazienti anziani**

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun adeguamento della dose.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità all'esomeprazolo, ai sostituti benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti della formulazione.

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 allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di un'ulcera gastrica, la natura maligna dell'ulcera deve essere esclusa in quanto la terapia con Esomeprazolo Bluefish può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

I pazienti trattati per un lungo periodo (in particolare quelli sottoposti a trattamento per più di un anno) devono essere controllati regolarmente.

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

Quando si prescrive l'esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, si devono prendere in considerazione le possibili interazioni con tutti i componenti della triplice terapia. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e pertanto devono essere prese in considerazione le controindicazioni e le interazioni per la claritromicina qualora si usa la triplice terapia nei pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP3A4, come la cisapride.

Questo medicinale contiene saccarosio e lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamente infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnate da

artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Esomeprazolo Bluefish. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

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

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

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

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

Gli inibitori della pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono causare un lieve aumento del 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 possono 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.

#### Interferenza con gli esami di laboratorio

Un aumentato livello di Cromogranina (CgA) può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto per almeno 5 giorni prima della determinazione di CgA (vedere paragrafo 5.1).

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

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

## Effetti dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

### Prodotti medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La soppressione dell'acidità gastrica correlata al trattamento con esomeprazolo e con altri inibitori della pompa protonica può diminuire o aumentare l'assorbimento di prodotti medicinali con assorbimento gastrico pH-dipendente. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di prodotti medicinali come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire mentre l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due dei dieci soggetti). Raramente è stata segnalata tossicità per la digossina. Tuttavia, occorre cautela quando l'esomeprazolo viene somministrato ad alte dosi ai pazienti anziani. Il monitoraggio dell'uso terapeutico di digossina deve quindi essere rinforzato.

Sono state segnalate interazioni tra omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica e i meccanismi alla base di tali interazioni non sono sempre noti. Un aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono attraverso l'inibizione del CYP2C19. È stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici di atazanavir e nelfinavir quando somministrati con omeprazolo e pertanto la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg nei volontari sani determina una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% di AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$ ). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non compensa l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg/die) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha indotto una diminuzione di circa il 30% dell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/die senza omeprazolo 20 mg/die. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg/die) ha ridotto l'AUC, la  $C_{max}$  e la  $C_{min}$  medi di nelfinavir del 36–39% e l'AUC, la  $C_{max}$  e la  $C_{min}$  medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75–92%. Sono stati segnalati aumentati livelli sierici (80-100%) di saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg/die). Il trattamento con omeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione a darunavir (in co-somministrazione con ritonavir) e amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione a amprenavir (con e senza co-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione a lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir). La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata, mentre la co-somministrazione di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata a causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo.

### Farmaci metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Quindi, quando l'esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci potrebbero risultare aumentate e potrebbe rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Ciò deve essere tenuto in particolare considerazione quando l'esomeprazolo viene prescritto al bisogno. La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg promuove una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo induce nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli plasmatici minimi della fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando

si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo. L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) aumenta la  $C_{max}$  e l' $AUC_t$  del voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

In uno studio clinico la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti in trattamento con warfarin ha evidenziato che i tempi di coagulazione rimanevano entro un intervallo di normalità. Tuttavia, dopo la commercializzazione del prodotto, durante il trattamento concomitante, sono stati riportati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica.

Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

L'omeprazolo, come pure l'esomeprazolo, agiscono da inibitori del CYP2C19. L'omeprazolo, somministrato in uno studio incrociato in dosi di 40 mg in soggetti sani, ha aumentato la  $C_{max}$  e l' $AUC$  del cilostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente.

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di esomeprazolo 40 mg e cisapride promuove un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo ( $AUC$ ) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ), ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica della cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride da sola non risulta ulteriormente allungato in seguito all'associazione di cisapride ed esomeprazolo (vedere paragrafo 4.4).

E' stato dimostrato che l'esomeprazolo non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

Non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti negli studi a breve termine in cui è stata valutata la somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib.

I risultati di studi condotti in soggetti sani hanno evidenziato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (300 mg dose di carico/75 mg dose di mantenimento giornaliera) ed esomeprazolo (40 mg per via orale al giorno), che ha indotto una diminuzione dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel pari in media al 40%, con conseguente riduzione dell'inibizione massima dell'aggregazione piastrinica (indotta da ADP) pari in media al 14%.

Quando clopidogrel è stato somministrato in concomitanza con un'associazione a dose fissa di esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg rispetto al clopidogrel da solo in uno studio in volontari sani, si è osservata una diminuzione dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel di quasi il 40%. Tuttavia, i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (indotta da ADP) in questi soggetti sono risultati gli stessi nei gruppi trattati con clopidogrel da solo e con clopidogrel + l'associazione di medicinali (esomeprazolo + ASA).

Sono stati riportati dati contraddittori sulle implicazioni cliniche di un'interazione farmacocinetica/farmacodinamica dell'esomeprazolo in termini di eventi vascolari maggiori sia in studi clinici che in studi osservazionali. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di clopidogrel ed esomeprazolo deve essere scoraggiato.

#### *Meccanismo non noto*

E' stato riportato che la somministrazione concomitante di esomeprazolo aumenta i livelli sierici del tacrolimus.

In alcuni pazienti è stato riportato che i livelli di metotressato aumentano se questo farmaco viene somministrato insieme a inibitori della pompa protonica. In caso di somministrazione di alte dosi di metotressato può essere necessario prendere in considerazione la sospensione temporanea dell'esomeprazolo.

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

L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante con esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, la claritromicina (500 mg b.i.d.) comporta un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC<sub>t</sub> dell'esomeprazolo del 280%. Di norma, in nessuna delle suddette situazioni è richiesto un adattamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia un aggiustamento del dosaggio deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine.

I medicinali noti per indurre il CYP2C19 o il CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'erba di S. Giovanni) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo conseguente ad un aumento del metabolismo dello stesso esomeprazolo.

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

##### *Gravidanza*

Per l'esomeprazolo, i dati clinici sull'esposizione in gravidanza sono insufficienti. Con omeprazolo, miscela racemica, non sono state osservate malformazioni o effetti fetotossici negli studi epidemiologici condotti su un vasto numero di donne in gravidanza. Studi sugli animali condotti con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti a carico dello sviluppo embriofetale. Studi sugli animali condotti con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, parto o sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco a donne in gravidanza deve avvenire con cautela.

##### *Allattamento*

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

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

Esomeprazolo Bluefish non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con

esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Nessuna di queste è risultata dose-correlata. Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza come segue: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); molto raro ( $< 1/10.000$ ); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

#### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Raro: Leucopenia, trombocitopenia  
Molto raro: Agranulocitosi, pancitopenia

#### **Disturbi del sistema immunitario**

Raro: Reazioni di ipersensibilità, ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico

#### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Non comune: Edema periferico  
Raro: Iponatriemia  
Non nota: Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); grave ipomagnesiemia che può essere correlata ad ipocalcemia

#### **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: Alterazione 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 delle fauci  
Raro: Stomatite, candidosi gastrointestinale  
Non nota: Colite microscopica

#### **Patologie epatobiliari**

Non comune: Innalzamento dei valori 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, eruzione cutanea, orticaria

Raro: Alopecia, fotosensibilità

Molto raro: Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)

Non nota: Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).

#### **Patologie del sistema muscolo scheletrico 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; in alcuni pazienti è stata riportata insufficienza renale concomitante.

#### **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Molto raro: Ginecomastia

#### **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Raro: Malessere, aumento della sudorazione

#### **Segnalazione delle reazioni avverse sospette**

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

### **4.9 Sovradosaggio**

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

## **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Inibitori della Pompa Protonica

Codice ATC: A02B C05

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

#### **Sito e meccanismo d'azione**

L'esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli secretori delle cellule parietali, dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPasi – la pompa acida, promuovendo un'inibizione della secrezione acida basale e stimolata.

### **Effetto sulla secrezione acida gastrica**

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

Dopo cinque giorni di somministrazione orale con esomeprazolo 20 mg e 40 mg, il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica. La percentuale dei pazienti che mantiene un pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore è rispettivamente del 76%, 54% e 24% per l'esomeprazolo 20 mg. Le corrispondenti percentuali per l'esomeprazolo 40 mg sono pari al 97%, 92% e 56%.

Utilizzando l'AUC come parametro surrogato della concentrazione plasmatica, è stata dimostrata una correlazione tra l'inibizione della secrezione acida e l'esposizione al farmaco.

### **Effetti terapeutici sull'inibizione acida**

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

Una settimana di trattamento con esomeprazolo 20 mg b.i.d. in associazione ad appropriati antibiotici promuove l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in circa il 90% dei pazienti.

Dopo aver eseguito il trattamento di eradicazione per una settimana, non è necessaria una successiva monoterapia con farmaci antisecretori per la guarigione efficace dell'ulcera e la risoluzione dei sintomi in pazienti con ulcera duodenale non complicata.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato verso placebo, pazienti con ulcera peptica sanguinante confermata da endoscopia, classificata secondo Forrest come Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati per ricevere esomeprazolo soluzione per infusione (n=375) o placebo (n=389). A seguito dell'emostasi endoscopica, i pazienti sono stati trattati con 80 mg di esomeprazolo in infusione endovenosa per 30 minuti, seguita da infusione continua di 8 mg/ora di esomeprazolo o di placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti sono stati trattati in aperto con esomeprazolo 40 mg per via orale per 27 giorni per la soppressione acida. La comparsa di nuovo sanguinamento entro 3 giorni è stata osservata nel 5,9% dei pazienti nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al 10,3% nel gruppo trattato con placebo. 30 giorni dopo il trattamento, il risanguinamento si è verificato nel 7,7% dei pazienti nel gruppo trattato con esomeprazolo contro il 13,6% dei pazienti nel gruppo trattato con placebo.

### **Altri effetti correlati all'inibizione acida**

Durante il trattamento con medicinali antisecretori è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di gastrina in risposta alla diminuita secrezione acida. Anche il livello di Cromogranina A (CgA) aumenta per la diminuita acidità gastrica. L'aumento del livello di CgA può interferire con le indagini per l'identificazione dei tumori neuroendocrini. Dati di letteratura indicano che il trattamento con inibitori della pompa protonica deve essere interrotto almeno 5 giorni prima della determinazione di CgA. Se la CgA ed i livelli di gastrina non si sono normalizzati dopo 5 giorni, le misurazioni devono essere ripetute 14 giorni dopo la cessazione del trattamento con esomeprazolo.

Un aumento del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli sierici di gastrina, è stato osservato sia nei bambini sia negli adulti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. Tali osservazioni non sono considerate di alcuna rilevanza clinica.

Durante il trattamento a lungo termine con medicinali antisecretori è stato osservato un certo aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche. Queste variazioni sono una conseguenza fisiologica della pronunciata inibizione della secrezione acida. Dette formazioni sono di natura benigna e appaiono reversibili.

La riduzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo, compresi gli inibitori della pompa protonica, innalza la carica batterica gastrica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* e, nei pazienti ospedalizzati, possibilmente anche da *Clostridium difficile*.

In due studi con ranitidina usata come principio attivo di confronto, l'esomeprazolo ha dimostrato un miglior effetto nella guarigione delle ulcere gastriche nei pazienti che assumono FANS, inclusi i FANS COX-2 selettivi.

In due studi con placebo usato come confronto, l'esomeprazolo ha dimostrato un miglior effetto nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti che assumono FANS (di età superiore a 60 anni e/o con precedenti di ulcera), inclusi i COX-2 selettivi.

### **Popolazione pediatrica**

In uno studio in pazienti pediatrici con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) (da <1 a 17 anni di età) che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine con inibitori della pompa protonica, il 61% dei bambini ha sviluppato gradi minori di iperplasia delle cellule ECL, senza alcun significato clinico noto e senza alcuno sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento e distribuzione**

L'esomeprazolo è acido-labile e viene somministrato oralmente in forma di granuli a rivestimento enterico. *In vivo* la conversione a R-isomero è irrilevante. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con picchi di livelli plasmatici riscontrabili approssimativamente 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. La biodisponibilità assoluta è pari al 64% dopo una singola somministrazione di 40 mg ed arriva all'89% dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno. Per l'esomeprazolo 20 mg i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%. Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario nei soggetti sani è di circa 0,22 L/kg di peso corporeo. Il 97% dell'esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento dell'esomeprazolo, sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

### **Biotrasformazione ed eliminazione**

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

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

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

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

#### **Popolazioni speciali di pazienti**

Approssimativamente il 2,9+1,5% della popolazione ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19 ed include soggetti denominati "metabolizzatori lenti". In questi individui è probabile che il metabolismo dell'esomeprazolo sia principalmente catalizzato attraverso il CYP3A4. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo era approssimativamente più alta del 100% nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori rapidi). Il picco medio di concentrazione plasmatica era aumentato di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'esomeprazolo.

Il metabolismo dell'esomeprazolo non risulta significativamente alterato nei soggetti anziani (71-80 anni di età).

Dopo una singola somministrazione di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo appare approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno non è stata osservata alcuna differenza legata al sesso di appartenenza. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

#### **Compromissione della funzionalità d'organo**

Il metabolismo dell'esomeprazolo nei pazienti con disfunzioni epatiche da lievi a moderate può essere compromesso. La velocità metabolica risulta ridotta nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche, con conseguente raddoppiamento dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo dell'esomeprazolo. Pertanto, nei pazienti con grave disfunzione epatica non si deve superare la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo o i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno.

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

## Popolazione pediatrica

### Adolescenti di età compresa tra 12 e 18 anni:

Dopo somministrazione ripetuta di esomeprazolo 20 mg e 40 mg, l'esposizione totale (AUC) ed il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica del farmaco ( $t_{max}$ ) nei soggetti di età compresa tra 12 e 18 anni sono risultati simili a quelli osservati negli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo.

### 5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi preclinici supplementari non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dosi ripetute, genotossicità e tossicità della riproduzione. Gli studi sul potenziale cancerogeno nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e la presenza di carcinoidi. Questi effetti a livello gastrico nel ratto sono il risultato di una intensa e marcata ipergastrinemia secondaria a una ridotta produzione di acido gastrico e sono state osservate dopo trattamento a lungo termine con gli inibitori della secrezione acida gastrica.

## 6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

### 6.1 Elenco degli eccipienti

#### *Nucleo della compressa:*

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)  
ipromellosa,  
meglumina,  
poloxamer,  
sodio laurilsolfato,  
copolimero acido metacrilico,  
trietil citrato,  
gliceril monostearato,  
sodio idrossido,  
cellulosa microcristallina silicificata,  
silice colloidale anidra,  
lattosio monoidrato,  
amido di mais  
crospovidone,  
magnesio stearato.

#### *Rivestimento della compressa:*

idrossipropilcellulosa,  
macrogol,  
titanio diossido,  
talco,  
paraffina liquida leggera,  
polisorbato,  
ferro ossido rosso,  
ferro ossido giallo.

### 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Conservare a temperatura inferiore a 25°C.

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

Blister (Al/Al) in scatola di cartone:

20 mg: 7, 14, 28, 56, 100, 105 compresse

40 mg: 14, 28, 56, 100, 105 compresse

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

*Somministrazione attraverso sondino gastrico*

1. Mettere la compressa in un'appropriata siringa e riempire la siringa con circa 25 mL di acqua e circa 5 mL di aria. In alcuni sondini, al fine di prevenire l'ostruzione da parte dei granuli, è necessaria una dispersione in 50 mL di acqua.
2. Agitare immediatamente la siringa per circa 2 minuti per disperdere i granuli della compressa.
3. Tenere la siringa rivolta verso l'alto e controllare che nel cono non ci siano ostruzioni.
4. Innestare la siringa nel sondino mantenendo la posizione sopra descritta.
5. Agitare la siringa e posizionarla con il cono rivolto in basso. Iniettare immediatamente 5–10 mL nel sondino. Invertire la posizione della siringa dopo l'iniezione ed agitare (la siringa deve essere tenuta con il cono verso l'alto per prevenire l'ostruzione dello stesso).
6. Girare la siringa con il cono verso il basso ed iniettare immediatamente altri 5–10 mL nel sondino. La procedura va ripetuta fino allo svuotamento della siringa.
7. Riempire la siringa con 25 mL di acqua e 5 mL di aria e ripetere le operazioni del punto 5, se necessario, per sciogliere il sedimento rimasto nella siringa. Per alcuni sondini è necessario usare 50 mL di acqua.

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

Bluefish Pharmaceuticals AB  
Torsgatan 11  
SE 111 23 Stoccolma  
Svezia

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

AIC n. 042586014 - " 20 mg compresse gastroresistenti " 7 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586026 - " 20 mg compresse gastroresistenti " 14 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586038 - " 20 mg compresse gastroresistenti " 28 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586040 - " 20 mg compresse gastroresistenti " 56 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586053 - " 20 mg compresse gastroresistenti " 100 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586103 - " 20 mg compresse gastroresistenti " 105 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586065 - " 40 mg compresse gastroresistenti " 14 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586077 - " 40 mg compresse gastroresistenti " 28 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586089 - " 40 mg compresse gastroresistenti " 56 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586091 - " 40 mg compresse gastroresistenti " 100 compresse in blister AL/AL  
AIC n. 042586115 - " 40 mg compresse gastroresistenti " 105 compresse in blister AL/AL

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

26/08/2014

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

|