



## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESOMEPRAZOLO DOC Generics 20 mg capsule rigide gastroresistenti

ESOMEPRAZOLO DOC Generics 40 mg capsule rigide gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 20 mg di esomeprazolo (come sale sodico)

Eccipiente con effetti noti: ogni capsula contiene approssimativamente 20,0-22,9 mg di saccarosio

Ogni capsula contiene 40 mg di esomeprazolo (come sale sodico)

Eccipiente con effetti noti: ogni capsula contiene approssimativamente 40,0-45,8 mg di saccarosio

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

Capsule con tappo e corpo rosa pallido e opaco, misura 4 (circa 14 mm), stampate (tappo ES/corpo 20) e contenenti granuli sferici.

Capsule con tappo e corpo rosa opaco, misura 2 (circa 18 mm), stampate (tappo ES/corpo 40) e contenenti granuli sferici.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

ESOMEPRAZOLO DOC Generics capsule è indicato negli adulti 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'*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

- Guarigione 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 per via endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

ESOMEPRAZOLO DOC Generics capsule è indicato negli adolescenti a partire dai 12 anni di età per la 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 antibiotici nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori*.

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Adulti

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

40 mg una volta al giorno per 4 settimane.

Si raccomandano ulteriori 4 settimane di trattamento per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.

- Trattamento 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 (MRGE)

20 mg una volta al giorno in pazienti con 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 al bisogno

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 al bisogno non è raccomandato.

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

- guarigione dell'*Helicobacter pylori* associato a ulcera duodenale e

- prevenzione della recidiva di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*

20 mg di ESOMEPRAZOLO DOC Generics 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*

- Guarigione delle ulcere gastriche associate a terapia con FANS

La dose abituale è 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 per via endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche.*

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

*Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison*

La dose iniziale raccomandata è ESOMEPRAZOLO DOC Generics 40 mg due volte al giorno. La dose deve poi essere aggiustata 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 al di sopra di 80 mg, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Danno 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 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 DOC Generics (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento di dose.

Popolazione pediatrica

Adolescenti a partire 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.

Si raccomandano ulteriori 4 settimane di trattamento per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.

- trattamento di 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 in pazienti con 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.

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

Quando si seleziona la terapia antibiotica appropriata di combinazione, devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali riguardanti la resistenza batterica, la durata del trattamento (di solito 7 giorni, ma qualche volta fino a 14 giorni) e l'uso appropriato degli agenti antibatterici. Il trattamento deve essere supervisionato da uno specialista.

La dose raccomandata è:

Peso	Posologia
30-40 kg	Combinazione con due antibiotici: ESOMEPRAZOLO DOC Generics 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg/peso corporeo sono somministrati insieme due volte al giorno per una settimana
> 40 kg	Combinazione con due antibiotici: ESOMEPRAZOLO DOC Generics 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg sono somministrati insieme due volte al giorno per una settimana

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

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

### Modo di somministrazione

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

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

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. L'esomeprazolo non deve essere usato in concomitanza con nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego**

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

### Uso a lungo termine

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

### Trattamento al bisogno

I pazienti in trattamento al bisogno devono essere istruiti a contattare il proprio medico se i sintomi cambiano di tipologia.

### Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

Quando si prescrive l'esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* devono essere tenute in considerazione possibili interazioni di principi attivi per tutti i componenti della terapia triplice. 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 triplice in pazienti che assumono in concomitanza altri medicinali metabolizzati tramite il CYP3A4 quali la cisapride.

### Infezioni gastrointestinali

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).

### Assorbimento di vitamina B12

Esomeprazolo, come tutti i medicinali bloccanti l'acido, può ridurre l'assorbimento di vitamina B12 (cianocobalamina) dovuto a ipo- o acloridria. Questo deve essere tenuto in considerazione nei pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per l'assorbimento ridotto della vitamina B12 durante terapie a lungo termine.

### Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come 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, migliora 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).

### Rischio di frattura

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono 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 di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può 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.

### 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 DOC Generics. 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.

#### Associazione con altri medicinali

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 comincia o si termina un trattamento con esomeprazolo si deve prendere in considerazione la possibile interazione con altri medicinali metabolizzati attraverso il CYP2C19. È stata osservata una interazione tra clopidogrel ed esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5). L'importanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato.

Quando si prescrive l'esomeprazolo per una terapia al bisogno, si devono tenere in considerazione le implicazioni per le interazioni con altri medicinali, dovute a concentrazioni plasmatiche fluttuanti dell'esomeprazolo. Vedere paragrafo 4.5.

#### Saccarosio

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

#### Interferenze con esami di laboratorio

Aumentati livelli di Cromogranina A (CgA) possono interferire con esami per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto almeno 5 giorni prima della misurazione di CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e gastrina non tornano entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, la misurazione va ripetuta 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con l'inibitore di pompa protonica.

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

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

##### Inibitori della proteasi

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 del 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 dell'esposizione all'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 dell'omeprazolo sull'esposizione all'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% dell'esposizione all'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 AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$  medi del nelfinavir del 36-39% e AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$  medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 erano ridotti del 75-92%.

A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili dell'omeprazolo e dell'esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4) e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Per il saquinavir (in concomitanza con il 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 al darunavir (in concomitanza con ritonavir) e all'amprenavir (in concomitanza con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione all'amprenavir (con o senza ritonavir in concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione al lopinavir (in concomitanza con ritonavir).

##### Metotrexato

Quando somministrato insieme a inibitori della pompa protonica, i livelli di metotrexato sono aumentati in alcuni pazienti. Se viene somministrato metotrexato ad alte dosi si deve considerare la sospensione temporanea di esomeprazolo.

##### Tacrolimus

È stato riportato che la somministrazione concomitante di esomeprazolo aumenta i livelli plasmatici di tacrolimus. Deve essere svolto il monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzionalità renale (clearance della creatinina) e il dosaggio di tacrolimus deve essere modificato, se necessario.

##### Medicinali con assorbimento pH-dipendente

La soppressione dell'acido gastrico durante il trattamento con esomeprazolo può incrementare o ridurre l'assorbimento di medicinali, se il meccanismo di assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. Insieme all'uso di altri inibitori della

secrezione acida o di antiacidi, l'assorbimento di ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo.

Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina nei soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due soggetti su dieci). La tossicità da digossina è stata raramente riportata. Tuttavia, va prestata attenzione quando esomeprazolo è somministrato ad alte dosi nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve quindi essere rinforzato.

#### Farmaci metabolizzati dal 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. Ciò deve essere tenuto in considerazione, in particolare quando si prescrive esomeprazolo per la terapia al bisogno.

#### Diazepam

La somministrazione concomitante di 30 mg di esomeprazolo ha causato una riduzione del 45% della clearance del diazepam substrato del CYP2C19.

#### Fenitoina

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.

#### Voriconazolo

L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato  $C_{max}$  e  $AUC_T$  del voriconazolo (un substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

#### Cilostazolo

L'omeprazolo così come l'esomeprazolo agisce da inibitore del 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 rispettivamente del 18% e del 26% e di uno dei suoi metaboliti attivi rispettivamente del 29% e del 69%.

#### Cisapride

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha dato luogo a un aumento del 32% dell'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).

#### Warfarin

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 alcuni casi isolati di aumento dell'INR 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.

#### Clopidogrel

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

In uno studio su soggetti sani, quando clopidogrel è stato somministrato insieme ad una combinazione fissa di esomeprazolo 20 mg + acido acetilsalicilico 81 mg si è verificata una diminuzione dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel di quasi il 40% rispetto a clopidogrel da solo. Tuttavia, i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) in questi soggetti erano gli stessi nei gruppi clopidogrel e clopidogrel + la combinazione di medicinali (esomeprazolo + acido acetilsalicilico).

Sono stati riportati da studi osservazionali e clinici dati contraddittori sulle implicazioni cliniche di una interazione farmacocinetica/farmacodinamica di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori. Come precauzione, l'uso di clopidogrel deve essere scoraggiato.

#### Medicinali studiati senza rilevante interazione clinica

##### Amoxicillina e chinidina

L'esomeprazolo non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

##### Naproxene o rofecoxib

Studi che valutavano la somministrazione concomitante di esomeprazolo e naproxene o rofecoxib non hanno identificato nessuna interazione farmacocinetica clinicamente significativa durante studi a breve termine.

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

##### Medicinali inibitori del CYP219 e/o del CYP3A4

L'esomeprazolo viene metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, la claritromicina (500 mg due volte al giorno) ha indotto un raddoppiamento dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può più che raddoppiare l'esposizione di esomeprazolo. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC di omeprazolo del 280%. Normalmente, in nessuna di queste situazioni è necessario un adeguamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia, l'adeguamento della dose deve essere preso in considerazione per i pazienti con grave compromissione epatica e in caso di trattamento a lungo termine.

##### Medicinali induttori del CYP219 e/o del CYP3A4

Medicinali noti per indurre CYP2C19 o CYP3A4 o entrambi (come rifampicina ed Erba di San Giovanni/Iperico) possono portare a diminuiti livelli plasmatici di esomeprazolo tramite l'aumento del metabolismo dello stesso.

##### Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

#### **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 esercitare cautela quando si prescrive questo medicinale alle donne in gravidanza.

Un aumento moderato dei dati sulle donne in gravidanza (tra i 300 e i 1000 esiti) non indica tossicità feto/neonatale o sulla malformazione dell'esomeprazolo.

Studi negli animali non mostrano effetti nocivi diretti o indiretti rispetto alla tossicità sulla riproduzione (vedere paragrafo 5.3).

##### Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo venga escreto nel latte materno. Non ci sono dati sufficienti sugli effetti di esomeprazolo nei neonati/bambini. L'esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento.

##### Fertilità

Studi negli animali con la miscela racemica di omeprazolo somministrato per via orale non mostrano effetti sulla fertilità.

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

L'esomeprazolo ha una minima influenza sulla capacità di guidare i veicoli o di usare macchinari. Sono stati riportati effetti indesiderati quali capogiri (non comune) e visione offuscata (rara) (vedere paragrafo 4.8). I pazienti, se interessati, non devono guidare veicoli o usare macchinari.

#### **4.8 Effetti indesiderati**

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Cefalea, dolore addominale, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse riportate più comunemente negli studi clinici (e anche dall'uso dopo la commercializzazione). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per formulazioni, indicazioni terapeutiche, gruppi di età e popolazioni di pazienti differenti. Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose.

##### Tabella delle reazioni avverse

Nel programma di studi clinici per l'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:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ , Non comune:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ , Raro:  $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ , Molto raro  $< 1/10000$ , non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità ad es. febbre, angioedema e reazione anafilattica/shock
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatriemia

	Non nota	Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4); grave ipomagnesemia che può essere correlata ad ipocalcemia Ipomagnesemia che può essere associata anche a ipopotassiemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Disturbi del gusto
<b>Patologie dell'occhio</b>	Raro	Visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	Non comune	Vertigini
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	Raro	Broncospasmo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	Comune	Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Secchezza delle fauci
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Non nota	Colite microscopica
<b>Patologie epatobiliari</b>	Non comune	Aumento degli enzimi epatici
	Raro	Epatite con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica pre-esistente
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	Non comune	Dermatite, prurito, 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 paragrafo 4.4)
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	Non comune	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Artralgia, mialgia
	Molto raro	Debolezza muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata riportata insufficienza renale in concomitanza
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	Molto raro	Ginecomastia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	Raro	Malessere, aumento della sudorazione

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

#### **4.9 Sovradosaggio**

Fino ad oggi l'esperienza di sovradosaggio deliberato è molto limitata. I sintomi descritti relativamente a 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo sono state prive di conseguenze. Non si conosce un antidoto specifico. L'esomeprazolo si lega estensivamente alle proteine plasmatiche e pertanto non è

dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere utilizzate misure di supporto generali.

## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida, inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC05

L'esomeprazolo è l'S-isomero dell'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 dell'omeprazolo hanno attività farmacodinamica simile.

#### Meccanismo d'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<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPasi – la pompa acida e inibisce la secrezione dell'acido sia al basale che stimolata.

#### Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg la comparsa dell'effetto si verifica entro un'ora. Dopo somministrazione ripetuta di 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 MRGE sintomatica. La percentuale di pazienti che mantenevano un pH superiore a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore rispettivamente con l'esomeprazolo 20 mg era 76%, 54% e 24%. Le corrispondenti percentuali per l'esomeprazolo 40 mg erano 97%, 92% e 56%.

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

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 l'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%) sono stati randomizzati per il trattamento con esomeprazolo soluzione per infusione (n=375) o placebo (n=389). In seguito a 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/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 un disegno aperto per 27 giorni per la soppressione degli acidi. La comparsa di nuova emorragia entro 3 giorni è stata 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 è stata del 7,7% vs. 13,6%.

Durante il trattamento con principi attivi anti-secretori, la gastrinemia aumenta in risposta alla riduzione della secrezione di acidi. Anche CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. L'aumentato livello di CgA può interferire con i test per i tumori neuroendocrini.

In letteratura è riportato che il trattamento con un inibitore di pompa protonica deve essere interrotto almeno 5 giorni prima della misurazione di CgA. Se i livelli di CgA e gastrina non si normalizzano dopo 5 giorni, la misurazione deve essere ripetuta 2 settimane dopo l'interruzione del trattamento con esomeprazolo. Questo ha lo scopo di consentire il ritorno al range di riferimento dei livelli di CgA artificialmente aumentati dal trattamento con PPI.

Un aumento nel numero di cellule ECL (cellule simili alle enterocromaffini), possibilmente collegato all'aumento dei livelli di gastrinemia, è stato osservato in adulti e bambini durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. Questi risultati non sono considerati essere di rilevanza clinica.

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

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



### Efficacia clinica

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 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 con pazienti pediatriche affette da MRGE (da <1 a 17 anni di età) che hanno ricevuto un trattamento a lungo termine con PPI, il 61% dei bambini ha sviluppato un minor grado di iperplasia delle cellule ECL senza significato clinico e senza sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

L'esomeprazolo è acido-labile e viene somministrato per via orale in granuli con rivestimento enterico. La conversione *in vivo* nell'R-isomero è trascurabile. L'assorbimento dell'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 all'89% dopo la somministrazione ripetuta una volta al giorno. Per esomeprazolo 20 mg i valori corrispondenti sono rispettivamente 50% e 68%. L'assunzione di cibo ritarda e riduce l'assorbimento dell'esomeprazolo sebbene ciò non abbia influenza significativa sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

### Distribuzione

Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario in soggetti sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo. Il 97% dell'esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

### Biotrasformazione

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

### Eliminazione

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

La clearance plasmatica totale è circa 17 l/h dopo dose singola e circa 9 l/h dopo somministrazione ripetuta. L'emivita di eliminazione plasmatica è circa 1,3 ore dopo dose ripetuta una volta al giorno. 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 dell'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.

### Linearità/non linearità

La farmacocinetica dell'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 dà luogo a un aumento dell'AUC più che proporzionale alla dose dopo somministrazione ripetuta. Questa dipendenza da tempo e dose è dovuta a un aumento del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica causata probabilmente da una inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone.

### Speciali popolazioni di pazienti

#### Metabolizzatori lenti

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

#### Genere

In seguito a una dose singola di 40 mg di esomeprazolo l'area media sotto la curva concentrazione/tempo è 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 dell'esomeprazolo.

#### Compromissione epatica

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

la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo e i suoi metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo con una singola dose giornaliera.

#### Danno renale

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

#### Anziani

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

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

I dati preclinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti: studi di potenziale cancerogeno nei ratti con la miscela racemica hanno mostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una ipergastrinemia intensa e marcata secondaria a una ridotta produzione di acidi gastrici e sono stati osservati dopo il trattamento a lungo termine nel ratto con inibitori della secrezione degli acidi gastrici.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula:

Sfere di zucchero (contenenti amido di mais e saccarosio)

Metilcellulosa

Talco

Titanio diossido (E 171)

Gliceril monostearato

Polisorbato 80

Sodio lauril solfato

Copolimero acido metacrilico-etilacrilato

Trietilcitrato

#### Involucro della capsula:

Carragenina

Potassio cloruro

Ferro ossido rosso (E172)

Titanio diossido (E171)

Ipromellosa

Inchiostro di stampa (contenente shellac, potassio idrossido e ferro ossido nero (E 172))

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

2 anni

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

Non conservare a temperatura superiore a 30° C. Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità

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

ESOMEPRAZOLO DOC Generics è disponibile in:

Blister Alluminio/Alluminio

Confezioni: 14 e 28 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Non ci sono particolari condizioni per lo smaltimento.

#### Somministrazione con sondino gastrico

1. Aggiungere il contenuto della capsula a circa 25 ml o 50 ml di acqua. (Per alcuni sondini, è necessaria la dispersione in 50 ml di acqua per prevenire che i granuli ostruiscano il sondino). Agitare.

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

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

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

DOC Generici S.r.l  
Via Turati 40  
20121 Milano

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

044678011 - 20 mg capsule rigide gastroresistenti - 14 capsule in blister Al/Al  
044678035 - 40 mg capsule rigide gastroresistenti - 14 capsule in blister Al/Al  
044678050 - 20 mg capsule rigide gastroresistenti - 28 capsule in blister Al/Al  
044678062 - 40 mg capsule rigide gastroresistenti - 28 capsule in blister Al/Al

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

Giugno 2017

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Maggio 2018