

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Teva Italia 20 mg capsule rigide gastroresistenti
Esomeprazolo Teva Italia 40 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 20 mg di esomeprazolo (sotto forma di esomeprazolo magnesio diidrato).

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene 40 mg di esomeprazolo (sotto forma di esomeprazolo magnesio diidrato).

Eccipiente(i) con effetto noto:

	Capsule rigide gastroresistenti da 20 mg	Capsule rigide gastroresistenti da 40 mg
saccarosio	28,46-32,56 mg	56,93-65,11 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide gastroresistenti.

20 mg: il corpo e la testa sono di colore leggermente rosa; le capsule contengono granuli di colore da bianco a biancastro. Dimensione capsula: n. 3

40 mg: il corpo e la testa sono di colore rosa tenue; le capsule contengono granuli di colore da bianco a biancastro. Dimensione capsula: n. 1

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Teva Italia capsule è indicato negli adulti per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva;
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive;
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).

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

- la guarigione di ulcere duodenali associate a *Helicobacter pylori* e
- la prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

Pazienti che richiedono una terapia cronica a base di FANS

Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia a base di FANS.

Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia a base di FANS, nei pazienti a rischio.

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison

esomeprazolo Teva Italia capsule è indicato negli adolescenti di età superiore a 12 anni per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva;
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive;
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE).

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
40 mg una volta al giorno per 4 settimane.
Si raccomanda un trattamento supplementare di 4 settimane per i pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o ha sintomi persistenti.
- Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
20 mg una volta al giorno.
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)
20 mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se il controllo dei sintomi non viene raggiunto dopo 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad indagini supplementari. Una volta che i sintomi si sono risolti, il controllo sintomatico successivo può essere ottenuto utilizzando 20 mg una volta al giorno. È possibile utilizzare un regime al bisogno con l'assunzione di 20 mg una volta al giorno, se necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppare ulcere gastriche e duodenali, il controllo sintomatico successivo con un regime al bisogno non è raccomandato.

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

- la guarigione di ulcere duodenali associate a *Helicobacter pylori* e
- la prevenzione delle recidive di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

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

Pazienti che richiedono una terapia cronica a base di FANS

Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia a base di 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 a base di FANS, nei pazienti a rischio: 20 mg una volta al giorno.

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche

40 mg una volta al giorno per 4 settimane dopo prevenzione indotta per via endovenosa delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison

La dose iniziale raccomandata di Esomeprazolo Teva Italia è 40 mg due volte al giorno. La dose deve quindi essere adeguata individualmente e il trattamento deve essere proseguito fino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllata con dosi comprese tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. In caso di dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

Popolazioni speciali

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

L'adeguamento della dose non è richiesto nei pazienti con compromissione della funzionalità renale. Data l'esperienza limitata nei pazienti con grave insufficienza renale, tali pazienti devono essere trattati con cautela (vedere il paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

L'adeguamento della dose non è richiesta nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata. Per i pazienti con compromissione epatica grave, non superare una dose massima di 20 mg di Esomeprazolo Teva Italia (vedere il paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

Popolazione pediatrica

Adolescenti di età superiore a 12 anni

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva
40 mg una volta al giorno per 4 settimane.
Si raccomanda un trattamento supplementare di 4 settimane per i pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o ha sintomi persistenti.
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive
20 mg una volta al giorno.
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)
20 mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se il controllo dei sintomi non viene raggiunto dopo 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad indagini supplementari. Una volta che i sintomi si sono risolti, il controllo sintomatico successivo può essere ottenuto utilizzando 20 mg una volta al giorno.

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

Nel selezionare una terapia di combinazione, occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali relative alla resistenza batterica, la 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:

Peso	Posologia
30 - 40 kg	Combinazione con due antibiotici: Esomeprazolo Teva Italia 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7.5 mg/kg di peso corporeo somministrati tutti insieme due volte al giorno per una settimana.

> 40 kg	Combinazione con due antibiotici: Esomeprazolo Teva Italia 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg somministrati tutti insieme due volte al giorno per una settimana.
---------	---

Bambini di età inferiore ai 12 anni

Esomeprazolo Teva Italia non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, in quanto non ci sono dati disponibili.

Metodo di somministrazione

Le capsule devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Le capsule non devono essere masticate o frantumate.

Per i pazienti con difficoltà a deglutire, le capsule possono essere aperte e i granuli possono essere miscelati in mezzo bicchiere di acqua non gassata. Non utilizzare alcun altro liquido, in quanto il rivestimento gastroresistente potrebbe sciogliersi. Bere l'acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Riempire di nuovo il bicchiere con acqua fino a metà e bere. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire, le capsule possono essere aperte e i granuli possono essere miscelati in acqua non gassata e somministrati mediante una sonda gastrica. È importante verificare l'adeguatezza della siringa e della sonda scelte prima del loro uso (vedere il paragrafo 6.6).

Non ingerire la capsula disseccante fornita nel contenitore.

4.3 Controindicazioni

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

L'esomeprazolo non deve essere usato in concomitanza con nelfinavir (vedere il paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad es. calo ponderale significativo non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, escludere eventuali malignità, in quanto il trattamento con Esomeprazolo Teva Italia può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Uso a lungo termine

I pazienti trattati a lungo termine (in particolare quelli trattati per più di un anno) devono essere sottoposti a regolari controlli.

Trattamento al bisogno

I pazienti in trattamento "al bisogno" devono essere invitati a contattare il proprio medico in caso di variazione della natura dei sintomi.

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

In caso di prescrizione di esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*, prendere in considerazione eventuali interazioni con il principio attivo per tutti i componenti della triplice terapia. Claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e pertanto occorre prendere in considerazione le controindicazioni e le interazioni per claritromicina quando si usa la triplice terapia nei pazienti che assumono in concomitanza altri prodotti medicinali metabolizzati attraverso il CYP3A4 come cisapride.

Infezioni gastrointestinali

Il trattamento con inibitori della pompa protonica può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali come *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere il paragrafo 5.1).

Assorbimento della vitamina B12

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

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, come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare, 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 che assumono PPI con digossina o con medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Rischio di fratture

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi 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.

Combinazione con altri medicinali

La cosomministrazione di esomeprazolo con atazanavir non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir con un inibitore della pompa protonica è giudicata inevitabile, si raccomanda l'attento monitoraggio clinico in combinazione con un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; non superare 20 mg di esomeprazolo.

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Quando si inizia o si termina il trattamento con esomeprazolo, deve essere considerata la possibile interazione con farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel e esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. Come precauzione, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato.

Al momento della prescrizione di esomeprazolo per la terapia al bisogno, si devono prendere in considerazione le implicazioni per le interazioni con altri prodotti farmaceutici dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo (vedere il paragrafo 4.5).

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Esomeprazolo Teva Italia deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

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 Teva Italia. 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.

Informazioni speciali su alcuni degli eccipienti

Esomeprazolo Teva Italia contiene saccarosio. I pazienti con problemi ereditari rari quali intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Inibitori della proteasi

È stata segnalata un'interazione di omeprazolo con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica e i meccanismi che si celano dietro queste interazioni segnalate non sono sempre noti. Il pH gastrico aumentato durante il trattamento con omeprazolo può alterare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi d'interazione passano attraverso l'inibizione del CYP 2C19.

Per atazanavir e nelfinavir, sono stati segnalati livelli sierici diminuiti in caso di somministrazione insieme a omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La cosomministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha indotto una diminuzione sostanziale dell'esposizione ad atazanavir (diminuzione del 75% ca. dell'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 cosomministrazione di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha indotto una diminuzione del 30% circa dell'esposizione ad atazanavir in confronto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in monosomministrazione giornaliera senza omeprazolo (20 mg una volta al giorno). La cosomministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha diminuito AUC media, C_{max} e C_{min} di nelfinavir del 3639 % e AUC media, C_{max} e C_{min} , del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75-92%. In considerazione degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante con esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere il paragrafo 4.4) e la somministrazione concomitante con esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere il paragrafo 4.3).

Per saquinavir (con ritonavir in concomitanza), sono stati segnalati livelli sierici aumentati (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 alcun effetto sull'esposizione a darunavir (con ritonavir in concomitanza) e amprenavir (con ritonavir in concomitanza). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione ad amprenavir (con e senza ritonavir in concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione a lopinavir (con ritonavir in concomitanza).

Metotressato

In alcuni pazienti è stato riportato che i livelli di metotressato aumentano se somministrato insieme a inibitori della pompa protonica. In presenza di alte dosi di metotressato, può essere necessario prendere in considerazione la sospensione temporanea di esomeprazolo.

Tacrolimus

È stato riportato un aumento dei livelli sierici di tacrolimus in seguito alla somministrazione concomitante di esomeprazolo e tacrolimus. Deve essere eseguito uno stretto monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzionalità renale (clearance della creatinina) e, se necessario, il dosaggio di tacrolimus deve essere aggiustato.

Medicinali con assorbimento pH dipendente

La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri inibitori della pompa protonica può ridurre 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 e erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina, in soggetti sani, ha aumentato la biodisponibilità della digossina del 10% (fino al 30% in due su dieci soggetti). Tossicità da digossina è stata segnalata raramente. Tuttavia, deve essere usata cautela quando esomeprazolo viene somministrato a dosi elevate nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve quindi essere incrementato.

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima che metabolizza l'esomeprazolo. Pertanto, quando l'esomeprazolo si combina con i principi attivi metabolizzati dal CYP2C19 come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi principi attivi possono aumentare e potrebbe essere necessaria una diminuzione della dose. Questo deve essere preso in considerazione soprattutto in caso di prescrizione di esomeprazolo per la terapia al bisogno.

Diazepam

La somministrazione concomitante di 30 mg di esomeprazolo ha indotto una diminuzione del 45% della clearance di diazepam, substrato del CYP2C19.

Fenitoina

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha comportato un aumento del 13% dei livelli minimi plasmatici di fenitoina nei pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina all'inizio o alla sospensione del trattamento con esomeprazolo.

Voriconazolo

Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato C_{max} e AUC_{τ} voriconazolo (un substrato del CYP2C19), rispettivamente del 15% e del 41%.

Cilostazolo

Omeprazolo, come pure esomeprazolo, agiscono da inibitori del CYP 2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg in soggetti sani in uno studio cross-over, 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

In volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha indotto un aumento del 32% dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$), ma nessun aumento significativo dei livelli plasmatici di picco 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 il paragrafo 4.4).

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo in pazienti trattati con warfarin, in una sperimentazione clinica, ha dimostrato che i tempi di coagulazione rientravano nel range accettato. Tuttavia, dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati alcuni casi isolati di innalzamenti clinicamente significativi dei valori INR durante il trattamento concomitante. Si raccomanda il

monitoraggio all'inizio e al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati della cumarina.

Clopidogrel

Risultati provenienti da studi in volontari sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg/dose di mantenimento giornaliera 75 mg) e esomeprazolo (40 mg per via orale al giorno), con conseguente riduzione dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel pari, mediamente, al 40%, e conseguente inibizione massima dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) pari, mediamente, al 14%.

In uno studio in soggetti sani, clopidogrel somministrato insieme ad una combinazione fissa di esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg, rispetto a clopidogrel somministrato da solo, ha determinato una diminuzione di quasi il 40% dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel. Comunque, in questi soggetti i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) sono risultati uguali sia per clopidogrel da solo che per clopidogrel in associazione (esomeprazolo + ASA).

Dati contraddittori sulle implicazioni cliniche di un'interazione PK/PD di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati da studi osservazionali e clinici. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di clopidogrel deve essere sconsigliato.

Medicinali valutati senza alcuna interazione clinicamente rilevante

Amoxicillina e chinidina

L'esomeprazolo non ha dimostrato di avere alcun effetto clinicamente rilevante sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

Naproxene o rofecoxib

Studi a breve termine di valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo e naproxene o rofecoxib non hanno identificato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di esomeprazolo

Medicinali che inibiscono CYP2C19 e/o CYP3A4 L'esomeprazolo viene metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg 2 volte al giorno), ha indotto un raddoppiamento dell'esposizione (AUC) ad esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP 3A4 può aumentare, anche più del doppio, l'esposizione ad esomeprazolo. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC_τ 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 in pazienti con grave compromissione epatica e in caso di trattamento a lungo termine.

Medicinali che inducono CYP2C19 e/o CYP3A4

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

Popolazione pediatrica

Studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Dati clinici su gravidanze esposte ad esomeprazolo sono insufficienti. Con la miscela racemica, omeprazolo, i dati su un numero più elevato di gravidanze esposte da studi epidemiologici non

indicano alcun effetto di malformazione o fetotossico. Studi animali con esomeprazolo non indicano alcun effetto nocivo diretto o indiretto in relazione allo sviluppo embrionale/fetale. Studi animali con la miscela racemica non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, parto o sviluppo postnatale. Occorre cautela nel prescrivere il medicinale alle donne in stato di gravidanza.

Una quantità moderata di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) non indica malformazioni o tossicità feto/neonatale dovute ad esomeprazolo.

Studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti in relazione alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se esomeprazolo venga escreto nel latte materno umano.

Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati/infanti. Esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

Fertilità

Studi su animali con la miscela racemica di omeprazolo, somministrata per via orale, non evidenziano effetti sulla fertilità.

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

Esomeprazolo altera lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Sono stati riportate reazioni avverse come capogiri (non comune) e disturbi della vista (raro) (vedere paragrafo 4.8). In presenza di questi sintomi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Mal di testa, dolori addominali, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse più comunemente riportate negli studi clinici (e anche dall'uso dopo la commercializzazione). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per le diverse formulazioni, indicazioni di trattamento, gruppi di età e popolazione di pazienti. Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose.

Tabella delle reazioni avverse

Nel programma di sperimentazioni cliniche per esomeprazolo e nell'esperienza post-marketing sono state identificate o sospettate le seguenti reazioni avverse al farmaco. Nessuna è stata considerata correlata alla dose.

Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza:

- Molto comune ($\geq 1/10$)
- Comune ($\geq 1/100, <1/10$)
- Non comune ($\geq 1/1000, <1/100$)
- Raro ($\geq 1/10.000, <1/1000$)
- Molto raro ($<1/10.000$)
- 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	Raro	Reazioni di ipersensibilità (ad esempio

immunitario		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 può essere correlata ad ipocalcemia. L'ipomagnesiemia può essere anche correlata ad ipopotassiemia.
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressione, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Mal di testa
	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Alterazione del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigine
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Bocca secca
	Raro	Stomatite, candidiasi gastrointestinale
	Non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici
	Raro	Epatite con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica pre-esistente
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 paragrafo 4.4)
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	Molto rari: nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata riportata in concomitanza con insufficienza renale.
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: [http:// www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse](http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse)

4.9 Sovradosaggio

Ad oggi, l'esperienza con un sovradosaggio intenzionale è molto limitata. I sintomi descritti in relazione a 280 mg sono stati disturbi gastrointestinali e debolezza. Dosi single di 80 mg di esomeprazolo non hanno comportato eventi.

Non è noto alcun antidoto specifico. L'esomeprazolo si lega ampiamente alle proteine del plasma e pertanto non è prontamente dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e occorre utilizzare misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per disturbi legati all'acidità. inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02B C05

L'esomeprazolo è l'S-isomero di omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica attraverso uno specifico meccanismo d'azione mirato. Si tratta di un inibitore specifico della pompa acida nella cellula parietale. Sia l'R-isomero, sia l'S-isomero di omeprazolo presentano un'attività farmacodinamica simile.

Meccanismo d'azione

L'esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito in forma attiva nell'ambiente altamente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H⁺K⁺-ATPasi, la pompa acida, nonché la secrezione acida, sia basale che stimolata.

Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg, l'insorgenza dell'effetto subentra nell'arco di un'ora. Dopo la somministrazione ripetuta con 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno per cinque giorni, il picco medio di secrezione acida dopo stimolazione con pentagastrina risulta diminuito del 90% quando misurato 6-7 ore dopo la somministrazione del giorno cinque.

Dopo cinque giorni di somministrazione per via orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, viene mantenuto un pH intragastrico superiore a 4 per un tempo medio rispettivamente di 13 ore e di 17 ore su 24 ore in pazienti affetti da MRGE sintomatica. La proporzione di pazienti che hanno mantenuto un pH intragastrico superiore a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore è stata, rispettivamente, del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg. Le proporzioni corrispondenti per esomeprazolo 40 mg sono state pari al 97%, 92% e 56%.

Utilizzando l'AUC come parametro surrogato per la concentrazione plasmatica, è stato dimostrato una relazione tra inibizione della secrezione acida ed esposizione.

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

Il trattamento di una settimana con esomeprazolo 20 mg due volte al giorno e antibiotici appropriati consente un'eradicatione efficace dell'*H. pylori* nel 90% dei pazienti.

Dopo una settimana di trattamento di eradicazione, non è necessaria alcuna monoterapia successiva con principi attivi antisecretori per la guarigione efficace delle ulcere e la risoluzione dei sintomi in caso di ulcere duodenali non complicate.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, pazienti con emorragia da ulcera peptica confermata per via endoscopica, classificata secondo Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%), sono stati randomizzati a ricevere esomeprazolo sotto forma di soluzione per infusione (n=375) o il placebo (n=389). Dopo l'emostasi endoscopica, i pazienti hanno ricevuto 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa di 30 minuti, seguita da un'infusione continua di 8 mg all'ora, o il placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti hanno ricevuto in aperto 40 mg di esomeprazolo per 27 giorni per la soppressione acida. La comparsa di recidive emorragiche nell'arco di 3 giorni è stata del 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo a confronto con il 10,3% per il gruppo trattato con il placebo. 30 giorni dopo il trattamento, la comparsa di recidive emorragiche nel gruppo trattato con esomeprazolo a confronto con il trattato con il placebo è stata del 7,7 vs. 13,6%.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Nei bambini e negli adulti è stato osservato un numero aumentato di cellule ECL (cellule simil-enterocromaffini), potenzialmente correlato ai livelli sierici incrementati di gastrina, durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. Si pensa che questi risultati non abbiano alcuna rilevanza clinica.

Durante il trattamento a lungo termine con principi attivi antisecretori, è stata segnalata la comparsa di cisti ghiandolari gastriche con una frequenza alquanto aumentata. Queste alterazioni sono una conseguenza fisiologica della marcata inibizione della secrezione acida, sono benigne e sembrano reversibili.

La diminuzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo, compresi gli inibitori della pompa protonica, aumenta le conte gastriche dei batteri normalmente presenti nell'apparato gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può comportare un rischio leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali come *Salmonella* e *Campylobacter* e, possibilmente, anche da *Clostridium difficile* nei pazienti ospedalizzati.

Efficacia clinica

In due studi condotti con ranitidina come farmaco di confronto, esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella guarigione delle ulcere gastriche nei pazienti facenti uso di FANS, compresi FANS selettivi della COX-2.

In due studi controllati con placebo, l'esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella prevenzione di ulcere gastriche e duodenali nei pazienti facenti uso di FANS (di età >60 anni e/o con ulcera pregressa), compresi FANS selettivi della COX-2.

Popolazione pediatrica

In uno studio in pazienti pediatriche con malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE) (da <1 a 17 anni di età) che ricevono 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

L'esomeprazolo è acido-labile e si somministra per via orale sotto forma di granuli con rivestimento enterico. La conversione *in vivo* in R-isomero è trascurabile. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con livelli plasmatici di picco circa 1-2 ore dopo la dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una dose singola di 40 mg e aumenta all'89% dopo la monosomministrazione giornaliera ripetuta. Per 20 mg di esomeprazolo, i valori corrispondenti sono rispettivamente del 50% e del 68%.

L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo, sebbene questo non influisca significativamente sull'effetto di esomeprazolo sull'acidità intragastrica.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente allo steady state nei soggetti sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo. L'esomeprazolo si lega alle proteine del plasma per il 97%.

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

Eliminazione

I parametri seguenti riflettono principalmente la farmacocinetica negli individui con un enzima CYP2C19 funzionale, cioè metabolizzatori estensivi.

La clearance plasmatica totale è di circa 17 l/h dopo una dose singola e di circa 9 l/h dopo la somministrazione ripetuta. L'emivita di eliminazione nel plasma è di circa 1,3 ore dopo la monosomministrazione giornaliera ripetuta. L'esomeprazolo viene completamente eliminato dal plasma tra le dosi senza alcuna tendenza all'accumulo durante la monosomministrazione giornaliera.

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

Linearità/non-linearità

La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg due volte al giorno. L'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e induce un aumento dell'AUC più che proporzionale alla dose dopo la somministrazione ripetuta. Queste dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute a una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e alla clearance

sistemica probabilmente causata da un'inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte di esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone.

Popolazioni speciali di pazienti

Metabolizzatori lenti

Circa il $2,9 \pm 1,5\%$ della popolazione non ha un enzima CYP2C19 funzionante e pertanto tali soggetti sono chiamati metabolizzatori lenti. In questi individui, il metabolismo di esomeprazolo viene probabilmente catalizzato principalmente dal CYP3A4. Dopo la monosomministrazione giornaliera ripetuta di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo è risultata circa del 100% superiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con un enzima funzionale (metabolizzatori estensivi). Il picco medio delle concentrazioni plasmatiche è aumentato circa del 60%.

Questi risultati non hanno alcuna implicazione per la posologia di esomeprazolo.

Genere

Dopo una dose singola di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo è circa del 30% superiore nelle donne rispetto agli uomini. Non si osserva alcuna differenza tra i sessi dopo la monosomministrazione giornaliera ripetuta. Questi risultati non hanno alcuna implicazione per la posologia di esomeprazolo.

Compromissione epatica

Il metabolismo di esomeprazolo nei pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata può essere compromesso. La velocità metabolica diminuisce nei pazienti affetti da grave disfunzione epatica con un conseguente raddoppiamento dell'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo di esomeprazolo. Pertanto, non superare una dose massima di 20 mg nei pazienti affetti da grave disfunzione. L'esomeprazolo o i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza ad accumularsi con la monosomministrazione giornaliera.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi nei pazienti con funzionalità renale ridotta. Poiché il rene è responsabile dell'escrezione dei metaboliti di esomeprazolo, ma non dell'eliminazione del composto originario, non si prevede alcuna alterazione del metabolita di esomeprazolo nei pazienti con funzionalità renale compromessa.

Anziani

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

Pazienti pediatrici

Adolescenti tra 12 e 18 anni di età:

dopo la somministrazione a dosi ripetute di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, l'esposizione totale (AUC) e il tempo al raggiungimento della massima concentrazione plasmatica (t_{max}) in soggetti di età compresa tra 12 e 18 anni sono stati simili a quelli degli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non-clinici non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità sulla riproduzione e sullo 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 stati i seguenti:

Studi di cancerogenicità nel ratto con la miscela racemica hanno dimostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una ipergastrinemia

sostenuta e marcata, secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e si osservano dopo il trattamento a lungo termine nel ratto con inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Granuli nel nucleo della capsula:

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)

Povidone K30

Sodio laurilsolfato

Polivinile alcool

Titanio diossido (E171)

Macrogol 6000

Macrogol 3000

Talco (E553b)

Magnesio carbonato, pesante

Polisorbato 80 (E433)

Copolimero acido metacrilico etilacrilato (1:1) dispersione al 30%

Involucro della capsula:

Gelatina (E441)

Titanio diossido (E171)

Ferro ossido rosso (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

Confezione in blister/contenitore di HDPE: 2 anni.

Contenitore di HDPE: dopo la prima apertura, il medicinale deve essere usato entro 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Confezione in blister in OPA/Alu/PE+DES film e foglio di alluminio

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Confezione in blister in OPA/Alu/PVC e foglio di alluminio

Non conservare a temperatura superiore ai 30°C

Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

Contenitore di HDPE

Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura di conservazione.

Conservare il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister costituito da pellicola formata a freddo di OPA/Alu/PE+DES e foglio di alluminio: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50x1 (confezione ospedaliera), 56, 60, 90, 98 e 100 capsule rigide gastroresistenti, in una scatola.

Confezione in blister in OPA/Alu/PVC e foglio di alluminio: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50x1 (confezione ospedaliera), 56, 60, 90, 98 e 100 capsule rigide gastroresistenti, in una scatola.

Contenitore di HDPE con tappo in PP e dissecante: 98 e 100 capsule rigide gastroresistenti e una capsula dissecante in una scatola. Non ingerire la capsula dissecante fornita nel contenitore.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

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

Somministrazione mediante sonda gastrica

1. Aprire la capsula e svuotare i granuli in una siringa adeguata; riempire la siringa con circa 25 ml d'acqua e circa 5 ml d'aria.
Per alcune sonde, è necessaria una dispersione in 50 ml d'acqua per evitare che i granuli ostruiscano la sonda.
2. Agitare immediatamente la siringa per distribuire uniformemente i granuli nella sospensione.
3. Tenere la siringa con la punta rivolta verso l'alto e verificare che quest'ultima non si sia ostruita.
4. Collegare la siringa alla sonda mantenendo la posizione di cui sopra.
5. Agitare la siringa e posizionarla con la punta rivolta verso il basso. Iniettare immediatamente nella sonda da 5 a 10 ml. Capovolgere la siringa dopo l'iniezione e agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta rivolta verso l'alto per evitare l'ostruzione della punta).
6. Girare la siringa con la punta rivolta verso il basso e iniettare immediatamente nella sonda altri 5-10 ml. Ripetere questa procedura fino a svuotare la siringa.
7. Riempire la siringa con 25 ml d'acqua e 5 ml d'aria e ripetere il punto 5 se necessario per eliminare qualsiasi sedimento rimasto nella siringa. Per alcune sonde sono necessari 50 ml d'acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Teva Italia S.r.l. – Piazzale Luigi Cadorna, 4 - 20123 Milano

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

040068013 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 7 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068025 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 10 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068037 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 14 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068049 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 15 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068052 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 28 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068064 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068076 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 50 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068088 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 56 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068090 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 60 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068102 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 90 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068114 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068126 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068278 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 50x1 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068138 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Contenitore Hdpe
040068292 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Contenitore Hdpe

040068140 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 7 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068153 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 10 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068165 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 14 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068177 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 15 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068189 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 28 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al

040068191 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068203 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 50 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068215 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 56 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068227 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 60 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068239 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 90 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068241 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068254 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068280 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 50x1 Capsule In Blister Opa/Al/Pe-Al
040068266 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Contenitore Hdpe
040068304 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Contenitore Hdpe
040068316 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 7 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068328 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 10 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068330 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 14 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068342 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 15 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068355 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 28 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068367 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068379 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 56 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068381 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 60 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068393 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 90 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068405 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068417 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068429 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 50x1 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068431 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 7 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068443 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 10 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068456 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 14 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068468 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 15 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068470 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 28 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068482 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 30 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068494 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 50 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068506 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 56 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068518 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 60 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068520 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 90 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068532 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 98 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068544 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 100 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068557 - "40 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 50x1 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al
040068569 - "20 Mg Capsule Rigide Gastroresistenti" 50 Capsule In Blister Opa/Al/Pvc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 febbraio 2011

Data dell'ultimo rinnovo: 04 ottobre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO