

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni capsula contiene 8,05 mg di saccarosio, 1,85 microgrammi di metil-p-idrossibenzoato (E218) e 0,56 microgrammi di propil-p-idrossibenzoato (E216).

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

Eccipiente(i) con effetto noto

Ogni capsula contiene 16,09 mg di saccarosio, 3,65 microgrammi di metil-p-idrossibenzoato (E218) e 1,1 microgrammi di propil-p-idrossibenzoato (E216).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide gastroresistenti.

Capsule con testa giallo opaco e corpo bianco opaco sulle quali è stampato in nero "20 mg" sia sulla testa, sia sul corpo. Le capsule contengono microgranuli sferici biancastro-grigi.

Capsule con testa giallo opaco e corpo giallo opaco sulle quali è stampato in nero "40 mg" sia sulla testa, sia sul corpo. Le capsule contengono microgranuli sferici biancastro-grigi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo EG capsule è indicato negli adulti per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

- trattamento dell'esofagite erosiva da reflusso
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite risolta per la prevenzione delle recidive
- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

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

- guarigione dell'*Helicobacter pylori* associato a ulcera duodenale e
- prevenzione della recidiva di ulcere peptiche in pazienti con *Helicobacter pylori* associato a ulcere

Pazienti che necessitano di 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 delle recidive emorragiche delle ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

Esomeprazolo EG capsule è indicato negli adolescenti dai 12 anni di età per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

- trattamento dell'esofagite erosiva da reflusso
- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite risolta per la prevenzione delle recidive

- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

- Trattamento dell'esofagite corrosiva da reflusso
40 mg una volta al giorno per 4 settimane.
Si raccomandano un ulteriore trattamento di 4 settimane per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.
- Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite risolta per la prevenzione delle recidive
20 mg una volta al giorno.
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)
20 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se dopo 4 settimane non è stato ottenuto il controllo dei sintomi, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori esami. Una volta che i sintomi si sono risolti, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto con 20 mg una volta al giorno. Può essere usato un regime a richiesta prendendo 20 mg una volta al giorno, quando necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, il successivo controllo dei sintomi con un regime a richiesta non è raccomandato.

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

- remissione dell'*Helicobacter pylori* associato a ulcera duodenale e
 - prevenzione della recidiva di ulcere peptiche in pazienti con *Helicobacter pylori* associato a ulcere
- 20 mg di Esomeprazolo EG con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, tutti 2 volte al giorno per 7 giorni.

Pazienti che richiedono terapia continuata con FANS

Remissione delle ulcere gastriche associate a terapia con FANS: la dose abituale è di 20 mg una volta al giorno. La durata del trattamento è di 4-8 settimane.

Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a terapia con FANS, in pazienti a rischio: 20 mg una volta al giorno.

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta con endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche

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

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison

La dose iniziale raccomandata è Esomeprazolo EG 40 mg due volte al giorno. Il dosaggio deve poi essere aggiustato individualmente e il trattamento deve essere continuato per tutto il tempo clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllato con dosi tra 80 e 160 mg di esomeprazolo al giorno. Con dosi superiori a 80 mg al giorno, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

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 EG (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Negli anziani non è necessario un aggiustamento della dose.

Popolazione pediatrica

Adolescenti di età superiore a 12 anni

Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

- Trattamento dell'esofagite corrosiva da reflusso
40 mg una volta al giorno per 4 settimane.
Si raccomandano un ulteriore trattamento di 4 settimane per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.
- Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite risolta per la prevenzione delle recidive
20 mg una volta al giorno.
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)
20 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se dopo 4 settimane non è stato ottenuto il controllo dei sintomi, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori esami. Una volta che i sintomi si sono risolti, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto con 20 mg una volta al giorno.

Trattamento dell'ulcera duodenale causata da Helicobacter pylori

Quando si seleziona la terapia di combinazione del caso, occorre tenere in considerazione le linee guida nazionali, regionali e ufficiali locali relative alla resistenza batterica, durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni), e l'uso appropriato di agenti antibatterici. Il trattamento deve essere controllato da uno specialista.

La raccomandazione sulla posologia è:

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

Bambini al di sotto dei 12 anni di età

Esomeprazolo EG non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 12 anni di età. Sono disponibili forme farmaceutiche più appropriate di esomeprazolo.

Modo di somministrazione

Le capsule devono essere ingerite intere con del liquido. Le capsule non devono essere masticate o frantumate.

Per i pazienti che hanno difficoltà di ingestione, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto può essere 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 delle capsule può essere mescolato in acqua non gassata e somministrato tramite tubo gastrico. È importante testare accuratamente l'adeguatezza della siringa e del tubo scelti prima dell'uso. Per le istruzioni per la preparazione e la somministrazione vedere paragrafo 6.6.

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 d'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.

Trattamento 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 a richiesta

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 farmaci per tutti i componenti della terapia tripla. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e dunque devono essere prese in considerazione le controindicazioni e le interazioni della claritromicina quando si usa la terapia tripla in pazienti che assumono in concomitanza altri farmaci metabolizzati tramite CYP3A4 quali cisapride.

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 della vitamina B12

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

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 EG. 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.

Rischio di fratture

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati ad elevate dosi e per un lungo periodo (> 1 anno), possono modestamente aumentare il rischio di frattura dell'anca, polso e colonna vertebrale, soprattutto negli anziani o in presenza di altri fattori di rischio riconosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio di fratture complessivamente del 10-40%. Una parte di questo aumento può essere dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere cure secondo le attuali linee guida cliniche e devono assumere un adeguato apporto di vitamina D e calcio.

Combinazione 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.

Esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Quando si inizia o si termina il trattamento con esomeprazolo, si deve considerare il potenziale di interazioni con farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19. Una interazione si osserva tra clopidogrel e esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. Per precauzione, deve essere evitato l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel.

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

Interferenza con test 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 EG 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.

Saccarosio

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

Paraidrossibenzoati

Questo medicinale contiene paraidrossibenzoati, che possono causare reazioni allergiche (eventualmente tardive).

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Effetti dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Inibitori della proteasi

È stato segnalato che omeprazolo interagisce con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica e i meccanismi dietro queste interazioni riferite non sono sempre noti. L'aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono tramite inibizione di CYP 2C19.

Per atazanavir e nelfinavir, sono stati riferiti livelli sierici ridotti quando somministrati con omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani ha dato luogo a una sostanziale riduzione nell'esposizione ad atazanavir (riduzione di circa il 75% di AUC, C_{max} e C_{min}). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto di omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La somministrazione concomitante di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha dato luogo a una riduzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha ridotto l'AUC, C_{max} e C_{min} medi di nelfinavir del 36-39% e l'AUC, C_{max} e C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 erano ridotti del 75-92%. A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo e 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 saquinavir (in concomitanza con ritonavir), sono stati riferiti aumenti dei livelli sierici (80-100%) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg una volta al giorno).

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

concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in concomitanza con ritonavir).

Metotressato

Quando somministrato insieme ad inibitori della pompa protonica, è stato riportato che i livelli di metotressato aumentano in alcuni pazienti. Nella somministrazione di metotressato ad alte dosi può essere necessario considerare una sospensione temporanea di esomeprazolo.

Tacrolimus

È stato riportato che la somministrazione concomitante di esomeprazolo aumenta i livelli sierici di tacrolimus. È necessario aumentare il monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus e della funzionalità renale (clearance della creatinina) e, se necessario, il dosaggio di tacrolimus deve essere aggiustato.

Medicinali con assorbimento pH-dipendente

La soppressione acida gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri PPI può ridurre o incrementare l'assorbimento di prodotti medicinali con un assorbimento che dipende dal pH gastrico. Insieme all'uso di altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di prodotti medicinali quali ketoconazolo, itraconazolo e erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con esomeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità della digossina del 10% (fino al 30% in due soggetti su dieci). Raramente è stata segnalata tossicità da digossina. Tuttavia, si deve procedere con cautela quando esomeprazolo viene somministrato a dosi elevate nei pazienti anziani. Si deve aumentare il monitoraggio terapeutico della digossina.

Medicinali metabolizzati da CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il CYP2C19, il principale enzima che metabolizza l'esomeprazolo. Pertanto, quando l'esomeprazolo viene associato a farmaci metabolizzati dal CYP2C19, quali diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci possono aumentare e può essere necessaria una riduzione della dose. Questo deve essere tenuto in considerazione, in particolare quando si prescrive esomeprazolo per la terapia a richiesta.

Diazepam

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

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

Cilostazolo

Omeprazolo, così come esomeprazolo, inibisce il CYP2C19. Omeprazolo, somministrato in dosi di 40 mg in soggetti sani in uno studio incrociato, ha aumentato la C_{max} e l' AUC di cilostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente.

Cisapride

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha dato luogo a un aumento del 32% nell'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) ma nessun aumento significativo dei livelli plasmatici massimi di cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo la somministrazione di cisapride in monoterapia non è stato ulteriormente prolungato quando la cisapride è stata somministrata in associazione con esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

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 pochi casi isolati di INR elevato di rilevanza

clinica. Si raccomanda il monitoraggio quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o con altri derivati cumarinici.

Clopidogrel

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

Quando clopidogrel è stato somministrato insieme con una combinazione a dose fissa di esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg rispetto a clopidogrel da solo in uno studio su soggetti sani, c'è stata una diminuzione dell'esposizione di quasi il 40% del metabolita attivo del clopidogrel. Tuttavia, i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) in questi soggetti erano gli stessi del gruppo clopidogrel e del gruppo clopidogrel più combinazione (esomeprazolo + ASA).

Dati non coerenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione PK/PD di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati da studi osservazionali e clinici. Come precauzione l'uso di clopidogrel deve essere evitato.

Prodotti medicinali studiati con interazioni cliniche non rilevanti

Amoxicillina e chinidina

Esomeprazolo non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

Naprossene o rofecoxib

Gli studi di valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o rofecoxib non hanno identificato alcuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante durante gli studi a breve termine.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di esomeprazolo

Medicinali inibitori del CYP2C19 e/o del CYP3A4

Esomeprazolo viene metabolizzato da CYP2C19 e CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore di CYP3A4, la claritromicina (500 mg due volte al giorno) ha dato luogo ad un raddoppiamento nell'esposizione (AUC) a esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore associato di CYP2C19 e CYP3A4 può dar luogo ad un'esposizione a esomeprazolo più che raddoppiata. L'inibitore di CYP2C19 e CYP3A4 voriconazolo ha aumentato l'AUC_T di esomeprazolo del 280%. Un aggiustamento di dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesta in nessuna di queste situazioni. Tuttavia, deve essere considerato un aggiustamento di dose in pazienti con compromissione epatica grave e qualora sia indicato il trattamento a lungo termine.

Medicinali che inducono CYP2C19 e/o CYP3A4

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati clinici sulle gravidanze esposte a Esomeprazolo EG 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.

Una modesta quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) indica assenza di malformazioni o tossicità feto/neonatale di 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 l'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.

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 state segnalate reazioni avverse quali capogiri (non comuni) e disturbi della vista (rari) (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.

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Nel programma di studi clinici per esomeprazolo e nell'esperienza post-marketing sono state identificate le seguenti reazioni avverse. Nessuna di queste è stata dimostrata come dose-correlata. Le reazioni sono classificate in base alla frequenza: molto comune: $\geq 1/10$, Comune: da $\geq 1/100$ a $< 1/10$, Non comune: da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, Raro: da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, Molto raro $< 1/10.000$, Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	Effetto indesiderato
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità ad es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatriemia
	Non nota	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); grave ipomagnesiemia può essere correlata a ipocalcemia Ipomagnesiemia può anche essere associata a ipopotassiemia
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata

Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Bocca secca
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici
	Raro	Epatite con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica preesistente.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite, prurito, 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 muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Frattura dell'anca, polso e colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Artralgia, mialgia
	Molto raro	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata segnalata insufficienza renale in concomitanza
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere, aumento della sudorazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9. Sovradosaggio

Fino ad oggi l'esperienza di sovradosaggio intenzionale è molto limitata. I sintomi descritti relativamente a 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo sono state prive di conseguenze. Non è noto un antidoto specifico. Esomeprazolo si lega ampiamente alle proteine e pertanto non è facilmente dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere utilizzate misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: farmaci per i disturbi correlati alla secrezione acida, inibitori della pompa protonica
Codice ATC: A02B C05

Esomeprazolo è l'S-isomero di omeprazolo e riduce la secrezione di acidi gastrici attraverso un meccanismo di azione specifico mirato. È un inibitore specifico della pompa acida nella cellula parietale. L'R-isomero e l'S-isomero di omeprazolo hanno attività farmacodinamica simile.

Meccanismo d'azione

Esomeprazolo è una base debole e si concentra e viene convertito in forma attiva nell'ambiente altamente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H⁺K⁺-ATPasi – la pompa acida e inibisce la secrezione dell'acido sia al basale che stimolata.

Effetti farmacodinamici

Dopo dosi orali di esomeprazolo 20 mg e 40 mg la comparsa dell'effetto si presenta entro un'ora. Dopo somministrazione ripetuta con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno per 5 giorni, la produzione massima media di acido dopo stimolo con pentagastrina si è ridotta del 90% 6-7 ore dopo la dose del giorno cinque.

Dopo cinque giorni di somministrazione orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, il pH intragastrico superiore a 4 veniva mantenuto per un tempo medio rispettivamente di 13 e 17 ore nell'arco delle 24 ore in pazienti con GERD sintomatica. La percentuale di pazienti che mantenevano un pH superiore a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore rispettivamente per esomeprazolo 20 mg era 76%, 54% e 24%. Le corrispondenti percentuali per esomeprazolo 40 mg erano 97%, 92% e 56%.

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

La remissione dell'esofagite da reflusso con esomeprazolo 40 mg avviene in circa il 78% dei pazienti, dopo 4 settimane e nel 93% dopo otto settimane.

Il trattamento di una settimana con esomeprazolo 20 mg due volte al giorno e antibiotici appropriati è riuscito a eradicare con successo l'*H. pylori* in circa il 90% dei pazienti.

Dopo il trattamento di eradicazione per una settimana, per una remissione efficace dell'ulcera e per la risoluzione dei sintomi nelle ulcere duodenali senza complicazioni non è necessaria una monoterapia successiva con farmaci anti-secretori.

In uno studio clinico randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo i pazienti con ulcera peptica emorragica confermata da endoscopia, caratterizzata secondo Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) venivano randomizzati per il trattamento con esomeprazolo soluzione per infusione (n=375) o placebo (n=389). In seguito a emostasi endoscopica, i pazienti venivano trattati con 80 mg di esomeprazolo in infusione endovenosa per 30 minuti seguita da infusione continua di 8 mg/h oppure con placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti venivano trattati con 40 mg di esomeprazolo orale in open-label per 27 giorni per la soppressione degli acidi. La comparsa di nuova emorragia entro 3 giorni era del 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al 10,3% nel gruppo placebo. 30 giorni dopo il trattamento la comparsa di nuova emorragia nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al gruppo trattato con placebo era 7,7% vs. 13,6%.

Durante il trattamento con medicinali anti-secretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla riduzione della secrezione di acidi. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per i 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.

Un aumento nel numero di cellule ECL, possibilmente correlato all'aumento dei livelli di gastrina nel siero, è stato osservato in bambini e adulti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati non hanno alcuna rilevanza clinica.

Durante il trattamento a lungo termine con farmaci anti-secretori, è stata segnalata la comparsa di cisti ghiandolari 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 del rischio di infezioni gastrointestinali, quali *Salmonella* e *Campylobacter* e, in pazienti ospedalizzati, eventualmente 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 per COX-2.

In due studi con placebo come comparatore attivo, l'esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella prevenzione di ulcere gastriche e duodenali in pazienti trattati con FANS (di età >60 e/o con precedenti ulcere), inclusi i FANS selettivi per COX-2.

Popolazione pediatrica

In uno studio pediatrico GERD con pazienti (<1 a 17 anni d'età) in trattamento a lungo termine con PPI, il 61% dei bambini ha sviluppato un minore grado di iperplasia delle cellule ECL, senza significato clinico noto 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 a rivestimento enterico. La conversione *in vivo* nell'R-isomero è trascurabile. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con livelli plasmatici massimi raggiunti entro 1-2 ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una dose singola di 40 mg e aumenta fino a 89% dopo la somministrazione ripetuta una volta al giorno. Per esomeprazolo 20 mg i valori corrispondenti sono rispettivamente 50% e 68%.

L'assunzione di cibo ritarda e riduce l'assorbimento di esomeprazolo sebbene ciò non abbia influenza significativa sull'effetto di 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% di 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 di esomeprazolo. La restante parte dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfone, il principale metabolita plasmatico.

Eliminazione

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

La clearance plasmatica totale è di circa 17 l/h dopo dose singola e di circa 9 l/h dopo somministrazione ripetuta. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1,3 ore dopo dose ripetuta una volta al giorno. Nel corso della somministrazione una volta al giorno l'esomeprazolo viene completamente eliminato dal plasma tra le dosi senza alcuna tendenza all'accumulo.

I principali metaboliti di esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione di acidi gastrici. Quasi l'80% della dose orale di esomeprazolo viene escreto sotto forma di metaboliti nelle urine, il resto nelle feci. Meno dell'1% del composto di origine viene ritrovato nelle urine.

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 di concentrazione/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e porta ad un aumento più che proporzionale alla dose nell'AUC dopo somministrazione ripetuta. Questa dose- e tempo-dipendenza è dovuta a una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica causata probabilmente da una inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone.

Speciali popolazioni di pazienti

Metabolizzatori lenti

Circa 2,9 ± 1,5% della popolazione è carente di enzima CYP2C19 funzionale. Questi individui vengono definiti metabolizzatori lenti. In questi individui il metabolismo di esomeprazolo viene probabilmente

catalizzato essenzialmente da CYP3A4. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sotto la curva della concentrazione/tempo era di circa il 100% più elevata nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori estensivi). Le concentrazioni plasmatiche massime medie erano aumentate di circa il 60%. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia di esomeprazolo.

Sesso

In seguito a una dose singola di 40 mg di esomeprazolo l'area media sotto la curva concentrazione/tempo è di circa il 30% più elevata nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno non sono state osservate differenze legate al sesso di appartenenza. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia di esomeprazolo.

Compromissione epatica

Il metabolismo di esomeprazolo in pazienti con disfunzione epatica da lieve a moderata può essere compromesso. La velocità metabolica viene ridotta in pazienti con disfunzione epatica grave causando un raddoppiamento dell'area sotto la curva concentrazione/tempo di esomeprazolo. Pertanto, nei pazienti con grave disfunzione epatica non si deve superare la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo o i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo con la dose una volta al giorno.

Danno renale

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Adolescenti di 12-18 anni di età:

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

5.3. Dati preclinici di sicurezza

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 cancerogenicità nei ratti con la miscela racemica hanno mostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una ipergastrinemia intensa e marcata secondaria a una ridotta produzione di acidi gastrici e sono stati osservati dopo il trattamento a lungo termine nel ratto con inibitori della secrezione degli acidi gastrici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais),

ipromellosa,

emulsione di dimeticone al 35% contenente dimeticone, propil-p-idrossibenzoato (E216), metil-p-idrossibenzoato (E218), acido sorbico, sodio benzoato, polietilenglicole sorbitano monolaurato, octifenil polietossietanolo e propilenglicole,

polisorbato 80,

mannitolo,

monogliceridi diacetilati,

talco,

copolimero acido metacrilico-etilacrilato (1:1) dispersione al 30% contenente copolimero dell'acido metacrilico e etilacrilato, sodio laurilsolfato e polisorbato 80,

trietilcitrato

stearoil-macrogolgliceridi

Involucro della capsula:
ferro ossido nero (E172),
lacca,
gelatina,
ferro ossido giallo (E172)
titanio diossido (E171)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

Blister: 2 anni

Flaconi

Prima dell'apertura del flacone: 2 anni

Dopo l'apertura del flacone: 3 mesi

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità (flacone).

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

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Flaconi HDPE contenenti un essiccante (gel di silice) chiusi con un tappo bianco PP. L'apertura del flacone è sigillata con un sigillo ad induzione di alluminio.

Confezioni: 28, 30, 90 o 98 capsule.

Blister PA-Al-PVC/Al

Confezioni: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 o 100 capsule

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione con tubo gastrico:

1. Aggiungere il contenuto della capsula a circa 25 ml o 50 ml di acqua. (Per alcuni tubi, la dispersione in 50 ml di acqua è necessaria per prevenire che i granuli ostruiscano il tubo). Mescolare.
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 tubo. Invertire la siringa dopo l'iniezione e agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta verso l'alto per evitare l'ostruzione della punta).
7. Rovesciare la siringa con la punta verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nel tubo. Ripetere questa procedura fino allo svuotamento della siringa.
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 tubi, sono necessari 50 ml di acqua.

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

Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 28 cps in flacone HDPE	AIC n. 040235018
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 30 cps in flacone HDPE	AIC n. 040235020
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 90 cps in flacone HDPE	AIC n. 040235032
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 98 cps in flacone HDPE	AIC n. 040235044
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 7 cps in blister	AIC n. 040235057
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 14 cps in blister	AIC n. 040235069
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 15 cps in blister	AIC n. 040235071
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 28 cps in blister	AIC n. 040235083
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 30 cps in blister	AIC n. 040235095
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 50 cps in blister	AIC n. 040235107
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 56 cps in blister	AIC n. 040235119
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 60 cps in blister	AIC n. 040235121
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 90 cps in blister	AIC n. 040235133
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 98 cps in blister	AIC n. 040235145
ESOMEPRAZOLO EG 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 100 cps in blister	AIC n. 040235158
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 7 cps in blister	AIC n. 040235160
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 14 cps in blister	AIC n. 040235172
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 15 cps in blister	AIC n. 040235184
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 28 cps in blister	AIC n. 040235196
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 30 cps in blister	AIC n. 040235208
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 50 cps in blister	AIC n. 040235210
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 56 cps in blister	AIC n. 040235222
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 60 cps in blister	AIC n. 040235234
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 90 cps in blister	AIC n. 040235246
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 98 cps in blister	AIC n. 040235259
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 100 cps in blister	AIC n. 040235261
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 28 cps in flacone HDPE	AIC n. 040235273
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 30 cps in flacone HDPE	AIC n. 040235285
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 90 cps in flacone HDPE	AIC n. 040235297
ESOMEPRAZOLO EG 40 mg capsule rigide gastroresistenti, 98 cps in flacone HDPE	AIC n. 040235309

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

30 Marzo 2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO