RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Krka 20 mg capsule rigide gastroresistenti Esomeprazolo Krka 40 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

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

Eccipienti con effetti noti:

) mg capsule rigide astroresistenti	40 mg capsule rigide gastroresistenti
saccaro	sio 2	28,46–32,56 mg	56,93–65,11 mg

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente.

20 mg: il corpo e la testa sono di colore rosa chiaro; le capsule contengono granuli da bianchi a biancastri. Dimensione della capsula: n°3.

40 mg: il corpo e la testa sono di colore rosato, le capsule contengono granuli da bianchi a biancastri. Dimensione della capsula: n°1.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Krka capsule è indicato negli adulti per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- 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 (MRGE)

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

- remissione dell' ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e
- prevenzione della recidiva di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a Helicobacter pylori

Pazienti che richiedono terapia continuata con FANS

Remissione delle ulcere gastriche associate a terapia con FANS.

Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a terapia con FANS, in pazienti a rischio.

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

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

Esomeprazolo Krka capsule è indicato negli adolescenti a partire da 12 anni di età per:

Malattia da reflusso gastro-esofageo (MRGE)

- 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 gastro-esofageo (MRGE).

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 (MRGE)

- <u>Trattamento dell'esofagite corrosiva da reflusso</u>
 - 40 mg una volta al giorno per 4 settimane.
 - Si raccomandano ulteriori 4 settimane di trattamento per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.
- 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 (MRGE) 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'ulcera duodenale associata a Helicobacter pylori e
- <u>prevenzione della recidiva di ulcere peptiche in pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori* Esomeprazolo Krka 20 mg con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, tutti 2 volte al giorno per 7 giorni.</u>

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 di ulcere peptiche.

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

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

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

Popolazioni particolari

Pazienti con compromissione della funzionalità renale

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non è necessario un aggiustamento di dose. A causa dell'esperienza limitata in pazienti con insufficienza renale grave, questi pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica

Nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata non è necessario un aggiustamento di dose. Per i pazienti con compromissione epatica grave, non si deve superare la dose massima di 20 mg di Esomeprazolo Krka (vedere paragrafo 5.2).

<u>Anziani</u>

Negli anziani non è necessario un aggiustamento di dose.

Popolazione pediatrica

Adolescenti a partire da 12 anni di età

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- <u>Trattamento dell'esofagite corrosiva da reflusso</u>
 - 40 mg una volta al giorno per 4 settimane.
 - Si raccomandano ulteriori 4 settimane di trattamento per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.
- Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite risolta per la prevenzione delle recidive 20 mg una volta al giorno.
- <u>Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)</u>
 - 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 posologia raccomandata è:

Peso	Posologia
30 - 40 kg	Associazione con due antibiotici: Esomeprazolo Krka 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 Krka 20 mg, 1 g di amoxicillina
	e
	claritromicina 500 mg sono tutti somministrati insieme due volte al giorno per
	una settimana

Bambini di età inferiore ai 12 anni

Esomeprazolo Krka non deve essere utilizzato in bambini di età inferiore ai 12 anni poiché non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

Per i pazienti che hanno difficoltà di ingestione, le capsule possono essere aperte e i granuli possono essere mescolati in mezzo bicchiere d'acqua non gassata. Non deve essere utilizzato nessun altro liquido, poichè il rivestimento enterico può dissolversi. 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, le capsule possono essere aperte e i granuli possono essere mescolati in acqua non gassata e somministrati tramite tubo gastrico. È importante testare l'adeguatezza della siringa e del tubo scelti prima dell'uso (vedere paragrafo 6.6).

Non ingerire la capsula essiccante fornita nel contenitore.

4.3 Controindicazioni

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

L'esomeprazolo non deve essere usato in associazione a nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

Uso a lungo termine

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

Trattamento su richiesta

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

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

Quando si prescrive l'esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* devono essere tenute in considerazione possibili interazioni di principi attivi per tutti i componenti della tripla terapia. 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 medicinali metabolizzati tramite CYP3A4 quali cisapride.

Infezioni gastro-intestinali

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può portare a un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali quali *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere 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. Nella terapia a lungo termine questo deve essere considerato in pazienti con ridotte riserve corporee o fattori di rischio che riducano l'assorbimento della vitamina B12.

Ipomagnesiemia

E' 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 stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolaresi 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 es. diuretici).

Rischio di frattura

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

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Quando si inizia o si termina il trattamento con esomeprazolo, deve essere considerata la possibile interazione con farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19. Un'interazione è stata osservata 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.

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

L'aumento del livello di CgA può interferire con le indagini per tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto, almeno cinque giorni prima dell'inizio delle misurazioni di CgA (vedere paragrafo 5.1).

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati a casi estremamenti infrequenti di LECS. In presenza di lesioni, soprattutto sulle parti cutanee esposte ai raggi solari, e se accompagnati da artralgia, il paziente deve rivolgersi immediatamente al medico e l'operatore sanitario deve valutare l'opportunità di interrompere il trattamento con Esomeprazolo Krka. 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.

Speciali informazioni su alcuni eccipienti

Esomeprazolo Krka contiene saccarosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, malassorbimento di glucosio-galattosio o carenza di saccarosio-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Inibitori di proteasi

E' stato osservato che l'omeprazolo interagisce con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica e i meccanismi dietro queste interazioni 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 CYP2C19.

Per atazanavir e nelfinavir, sono stati osservati i 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 (con concomitante ritonavir).

Metotressato

Se 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

E' stato segnalato, in caso di somministrazione concomitante di esomeprazolo, un aumento dei livelli sierici di tacrolimus. Deve essere eseguito uno stretto monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus e della funzionalità renale (clearance della creatinina) e il dosaggio di tacrolimus deve essere regolato, se necessario.

Medicinali con assorbimento pH-dipendente

La soppressione acida gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri inibitori della pompa protonica 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 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). La 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.

Prodotti medicinali metabolizzati da CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce CYP2C19, il principale enzima che metabolizza l'esomeprazolo. Pertanto, quando l'esomeprazolo viene associato a principi attivi metabolizzati da CYP2C19, quali diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi principi attivi possono

aumentare e potrebbe 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 di valle 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_{τ} di voriconazolo (un substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

Cilostazolo

Omeprazolo e esomeprazolo agiscono come inibitori del CYP2C19. Omeprazolo, somministrato in dosi di 40 mg a soggetti sani in uno studio cross-over, ha aumentato la Cmax e l'AUC di cilostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi rispettivamente del 29% e del 69%.

Cisapride

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha dato luogo a un aumento del 32% nell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione (t_½) 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 uno studio clinico 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 il trattamento con warfarin o con altri derivati delle cumarine.

Clopidogrel

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

Quando clopidogrel è stato somministrato 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 di quasi il 40% dell'esposizione del metabolita attivo di clopidogrel. Tuttavia, i livelli massimi di inibizione (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica in questi soggetti erano gli stessi per il clopidogrel e il clopidogrel + i gruppi di prodotti combinati (esomeprazolo + ASA).

Dati contradditori sulle implicazioni cliniche di un'interazione PK / PD di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori sono stati riportati in entrambi gli studi osservazionali e clinici. Per precauzione l'uso concomitante di clopidogrel dovrebbe essere sconsigliato.

Medicinali valutati senza alcuna interazione clinicamente rilevante

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 prodotti medicinali sulla farmacocinetica di esomeprazolo

Medicinali che inibiscono CYP2C19 e / o CYP3A4

Esomeprazolo viene metabolizzato da CYP2C19 e CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di 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 di un inibitore combinato di CYP2C19 e CYP 3A4 può dar luogo ad un'esposizione a esomeprazolo più che raddoppiata.

L'inibitore di CYP2C19 e CYP3A4 voriconazolo ha aumentato l' AUC_{τ} di omeprazolo del 280%. Un aggiustamento di dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesta in nessuna di queste situazioni. Tuttavia, deve essere considerato un aggiustamento di dose in pazienti con compromissione epatica grave e qualora sia indicato il trattamento a lungo termine.

I 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

I dati clinici sulle gravidanze esposte a Esomeprazolo Krka 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 quantità limitata di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 riscontri di gravidanza) indica l'assenza di malformazione o tossicità fetale/neonatale di esomeprazolo.

Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

Non è noto se l'esomeprazolo venga escreto nel latte materno umano. Ci sono informazioni insufficienti sugli effetti di esomeprazolo nei neonati/lattanti. Esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento.

<u>Fertilità</u>

Studi sugli animali con la miscela racemica di omeprazolo, in seguito alla somministrazione orale, non indicano effetti sulla fertilità.

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

Esomeprazolo ha scarsa influenza sulla capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Reazioni avverse come capogiri (comune) e la visione offuscata (rara) sono state riportate (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti ne sono affetti, 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 che sono state più comunemente riscontrate negli studi clinici (e anche nel corso dell'utilizzo post-marketing). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per le diverse formulazioni, indicazioni di trattamento, età e popolazioni di pazienti. Non sono state identificate reazioni avverse dose-correlate.

Tabella 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 ($\geq 1/100$, <1/10),
- Non comune ($\geq 1/1,000, <1/100$),
- Raro ($\geq 1/10,000, <1/1,000$),
- Molto raro (<1/10,000),
- Frequenza non nota (non può essere valutata sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Effetti indesiderati	
Patologie del sistema	Raro	leucopenia, trombocitopenia	
emolinfopoietico	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	Non comune	edema periferico	
nutrizione	Raro	iponatriemia	
	Non nota	ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); una severa ipomagnesiemia può essere correlata con ipocalcemia; l'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	Alterazioni del gusto	
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata	
Patologie dell'orecchio e del	Non comune	Vertigini	

labirinto			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo	
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito	
	Non comune	Secchezza delle fauci	
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale	
	Non nota	colite microscopica	
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici	
	Raro	Epatite con o senza ittero	
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica pre-esistente.	
Patologie della cute e del tessuto	Non commune	Dermatite, prurito, rash, orticaria	
sottocutaneo	Raro	Alopecia, fotosensibilità	
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens- Johnson, necrolisi epidermica tossica (NET)	
	Non nota	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)	
muscoloscheletrico e del tessuto	Non commune	frattura del polso, dell'anca o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)	
connettivo	Raro	Artralgia, mialgia	
	Molto raro	Debolezza muscolare	
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti cor insufficienza renale è stata riportata 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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Fino ad oggi l'esperienza di sovradosaggio deliberato è molto limitata. I sintomi descritti relativamente a 280 mg sono stati sintomi gastrointestinali e debolezza. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo sono state prive di conseguenze.

Non è noto un antidoto specifico. Esomeprazolo si lega estensivamente alle proteine e pertanto non è dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e devono essere

utilizzate misure di supporto generali.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per disturbi correlati all'acidità, inibitori della pompa protonica, codice ATC: A02BC05

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

Dopo 5 giorni di somministrazione orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, il pH intragastrico superiore a 4 veniva mantenuto per un tempo medio rispettivamente di 13 e 17 ore nell'arco delle 24 ore in pazienti con MRGE sintomatica. La percentuale di pazienti che mantenevano un pH superiore a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore rispettivamente 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 8 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 principi attivi 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 ogni ora 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 principi attivi anti-secretori, la gastrinemia aumenta in risposta alla riduzione della secrezione di acidi. La cromogranina A (CgA) aumenta anche a causa della diminuzione dell'acidità gastrica.

L'aumento del livello CgA può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. La letteratura indica che il trattamento con inibitori della pompa protonica deve essere interrotto almeno 5 giorni prima della misurazione CgA. Se il livello di CgA ed i livelli di gastrina non si sono normalizzati dopo 5 giorni, le misure dovrebbero essere ripetute 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento esomeprazolo.

Un aumento nel numero di cellule ECL (cellule simili alle enterocromaffini), possibilmente correlato all'aumento dei livelli di gastrinemia, è stato osservato sia negli adulti che nei bambini durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati non sono considerati di nessuna rilevanza clinica

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

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

Efficacia clinica

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

Popolazione pediatrica

In uno studio in pazienti con MRGE pediatrici (<1 a 17 anni di età) in trattamento con PPI a lungo termine, il 61% dei bambini ha sviluppato gradi minori di iperplasia delle cellule ECL senza alcuna significatività clinica nota e senza sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

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 da CYP2C19 polimorfico, responsabile della formazione degli idrossi- e dismetil-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 le farmacocinetiche in individui con un enzima CYP2C19 funzionante, 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. Nell'intervallo di tempo tra le somministrazioni l'esomeprazolo viene completamente eliminato dal plasma senza alcuna tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

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 della concentrazione plasmatica/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 dipendenza e tempo dipendenza è dovuta a un aumento del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica causata probabilmente da una inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'esomeprazolo e/o il suo metabolita sulfone.

Speciali popolazioni di pazienti

Metabolizzatori lenti

Circa $2.9 \pm 1.5\%$ della popolazione è carente di enzima CYP2C19 funzionante e 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 plasmatica/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.

Genere

In seguito a una dose singola di 40 mg di esomeprazolo l'area media sotto la curva concentrazione plasmatica/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 plasmatica/tempo di esomeprazolo. Pertanto, nei pazienti con grave disfunzione epatica non si deve superare la dose massima di 20 mg.

Esomeprazolo ed i suoi principali metaboliti non hanno alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno.

Compromissione renale

Non sono stati eseguiti studi in pazienti con funzionalità renale ridotta. Poiché il rene è responsabile della secrezione 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 (t_{max}) nei pazienti di età tra i 12 e i 18 anni era

Documento reso disponibile da AIFA il 11/04/2021

simile a quella degli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Dati non -clinicinon hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità riproduttiva e sviluppo. Non sono state osservate reazioni avverse negli studi clinici, ma sono state riscontrate in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica,

Studi di potenziale cancerogeno nei ratti con la miscela racemica hanno mostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di un'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

Granuli nel nucleo della capsula:

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)

Povidone K30

Sodio laurilsolfato

Alcool polivinilico

Titanio diossido (E171)

Macrogol 6000

Macrogol 3000

Talco (E553b)

Magnesio carbonato, pesante

Polisorbato 80 (E433)

Copolimero acido metacrilico – etilacrilato (1:1) dispersione 30 percento

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/flacone in HDPE: 2 anni.

Confezione in HDPE: dopo la prima apertura, il medicinale deve essere utilizzato entro 6 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Confezione in blister costituito da OPA/Al/PE+ film DES/ foglio in alluminio Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Confezione in blister costituito da OPA/Al/PVC/foglio in alluminio

Conservare al di sotto dei 30°C.

Conservare nella confezione originale per proteggere dall'umidità.

Contenitore in HDPE

Questo medicinale non richiede particolari precauzioni per la conservazione.

Tenere il contenitore chiuso ermeticamente per proteggere dall'umidità.

Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister costituito da pellicola formata a freddo di OPA/Al/PE + DES e foglio in alluminio: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50 x 1, 56, 60, 90, 98 e 100 capsule gastroresistenti rigide per scatola.

Confezione in blister costituito da OPA/Al/PVC/foglio in alluminio: 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98 e 100 capsule gastroresistenti rigide per scatola.

Contenitore in HDPE, chiusura in PP con essiccante; 98 capsule gastroresistenti rigide e una capsula essiccante per scatola. Non ingerire la capsula essiccante fornita nel flacone.

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 con tubo gastrico:

- Aprire la capsula e svuotare i granuli in una siringa adeguata e riempire la siringa con circa 25 ml di acqua e circa 5 ml di aria.
 - Per alcuni tubi è necessaria la dispersione in 50 ml di acqua per evitare che i granuli ostruiscano il
- 2. Agitare immediatamente la siringa per distribuire uniformemente i granuli in tutta la sospensione.
- 3. Tenere la siringa con la punta verso l'alto e verificare che la punta non sia ostruita.
- 4. Attaccare la siringa al tubo mantenendo la posizione di cui sopra.
- Agitare la siringa e posizionarla con la punta verso il basso. Iniettare immediatamente 5-10 ml nel 5. 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)
- Rovesciare la siringa con la punta verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nel tubo. 6. Ripetere questa procedura fino allo svuotamento della siringa.
- 7. Riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere la fase 5 se necessario per lavare via qualsiasi sedimento rimasto nella siringa. Per alcuni tubi, sono necessari 50 ml di acqua.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

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

AIC n. 040198018 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 7 capsule in blister Opa/Al/Pe-Al

AIC n. 040198020 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 10 capsule in blister OPA/AL/PE-AL

AIC n. 040198032 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 14 capsule in blister OPA/AL/PE-AL

AIC n. 040198044 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 15 capsule in blister OPA/AL/PE-AL

AIC n. 040198057 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 28 capsule in blister OPA/AL/PE-AL

AIC n. 040198069 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 30 capsule in blister OPA/AL/PE-AL

AIC n. 040198071 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 50 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198083 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 56 capsule in blister OPA/AL/PE-AL

AIC n. 040198095 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 60 capsule in blister OPA/AL/PE-AL

AIC n. 040198107 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 90 capsule in blister OPA/AL/PE-AL

AIC n. 040198119 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 98 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198121 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 100 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198133 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 98 capsule in contenitore HDPE AIC n. 040198537 "20 mg capsule rigide gastroresistenti" 50x1 capsule in blister OPA/AL/PE/AL AIC n. 040198273 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 7 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198285 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 10 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198297 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 14 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198309 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 15 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198311 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 28 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198323 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 30 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198335 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 50 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198347 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 50x1 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198350 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 56 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198362 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 60 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198374 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 90 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198386 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 98 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198398 "20 Mg capsule rigide gastroresistenti" 100 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198145 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 7 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198158 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 10 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198160 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 14 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198172 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 15 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198184 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 28 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198196 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 30 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198208 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 50 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198210 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 56 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198222 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 60 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198234 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 90 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198246 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 98 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198259 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 100 capsule in blister OPA/AL/PE-AL AIC n. 040198261 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 98 capsule in contenitore HDPE AIC n. 040198549 "40 mg capsule rigide gastroresistenti" 50x1 capsule in blister OPA/AL/PE/AL AIC n. 040198400 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 7 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198412 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 10 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198424 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 14 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198436 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 15 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198448 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 28 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198451 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 30 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198463 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 50 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198475 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 50x1 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198487 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 56 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198499 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 60 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198501 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 90 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198513 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 98 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al AIC n. 040198525 "40 Mg capsule rigide gastroresistenti" 100 Capsule in Blister Opa/Al/Pvc-Al

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: 05/2011

Data dell'ultimo rinnovo:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO