

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Almus 20 mg compresse gastroresistenti
Esomeprazolo Almus 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene saccarosio 43,7 mg, lattosio (come lattosio monoidrato 67,5 mg) e glucosio liquido 2,375 mg.

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

Eccipienti con effetti noti:

Ogni compressa contiene saccarosio 87,4 mg, lattosio (come lattosio monoidrato 100,125 mg) e glucosio liquido 4,75 mg.

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

Esomeprazolo Almus 20 mg compresse gastroresistenti: compressa rivestita con film di colore rosa, allungata, biconvessa e con impresso "20" su un lato e liscia sull'altro. Lunghezza: 16,10 ±0,2 mm, Larghezza: 8,10 ±0,2 mm.

Esomeprazolo Almus 40 mg compresse gastroresistenti: compressa rivestita con film di colore rosa, allungata, biconvessa e con impresso "40" su un lato e liscia sull'altro. Lunghezza: 19,10 ±0,2 mm, Larghezza: 8,10 ±0,2 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Almus compresse è indicato negli adulti per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

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

In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e
- guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e

- prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS

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

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

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison.

Esomeprazolo Almus compresse è indicato negli adolescenti dai 12 anni di età per:

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

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

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

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Adulti

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

40 mg di esomeprazolo una volta al giorno per 4 settimane.

In caso di esofagite non cicatrizzata o di persistenza dei sintomi si raccomanda di prolungare il trattamento per altre 4 settimane.

- trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite

20 mg di esomeprazolo una volta al giorno.

- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

20 mg di esomeprazolo una volta al giorno nei pazienti che non sono affetti da esofagite. Se il controllo sintomatologico non dovesse essere raggiunto dopo 4 settimane di terapia, il paziente deve eseguire ulteriori indagini cliniche. Una volta risolta la sintomatologia, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto assumendo 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno. Negli adulti può essere adottato un regime di assunzione di 20 mg di esomeprazolo una volta al giorno al bisogno, quando necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, non è raccomandato il successivo controllo dei sintomi adottando un regime di assunzione al bisogno.

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

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

- prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*.

20 mg di esomeprazolo con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, 2 volte al giorno per 7 giorni.

Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS

- guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS

la dose usuale è di esomeprazolo 20 mg una volta al giorno per 4-8 settimane.

- prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio
esomeprazolo 20 mg una volta al giorno.

Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa

40 mg di esomeprazolo una volta al giorno per 4 settimane dopo prevenzione endovenosa del risanguinamento delle ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison

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

Popolazione speciale

Pazienti con danno renale

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

Pazienti con compromissione della funzione epatica

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

Pazienti anziani

Nei pazienti anziani non è richiesto alcun adeguamento della dose.

Popolazione pediatrica

Adolescenti dai 12 anni di età

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- trattamento dell'esofagite corrosiva da reflusso

40 mg di esomeprazolo una volta al giorno per 4 settimane.

Si raccomanda 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 di esomeprazolo una volta al giorno.

- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

20 mg di esomeprazolo 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 di esomeprazolo una volta al giorno.

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

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

La posologia raccomandata è:

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

Bambini al di sotto dei 12 anni

Esomeprazolo Almus compresse gastroresistenti non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 12 anni. Possono essere disponibili forme farmaceutiche di esomeprazolo più appropriate.

Modo di somministrazione

Le compresse devono essere deglutite intere con l'aiuto di liquidi. Non masticare o frantumare le compresse.

Nei pazienti che hanno difficoltà a deglutire, le compresse possono anche essere disperse in mezzo bicchiere di acqua non gasata. Non utilizzare altri liquidi in quanto si potrebbe dissolvere il rivestimento gastroresistente. Mescolare fino a disperdere la compressa e bere il liquido con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere riempiendolo a metà con acqua e berne il contenuto. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non possono deglutire, è possibile disperdere le compresse in acqua non gasata e somministrarle mediante un sondino gastrico. E' importante verificare attentamente l'appropriatezza della siringa e del sondino. Per le istruzioni sulla preparazione e somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

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

Trattamento a lungo termine

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

Trattamento al bisogno

I pazienti in regime terapeutico di trattamento al bisogno devono essere istruiti a contattare il loro medico qualora i sintomi avvertiti dovessero assumere un carattere diverso.

Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

Nei pazienti a cui viene prescritto esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* devono essere tenute in considerazione le possibili interazioni con tutti i componenti della triplice terapia. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4, quindi controindicazioni ed interazioni della claritromicina devono essere prese in considerazione qualora la triplice terapia venga instaurata in pazienti già in trattamento con altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4, come cisapride.

Infezioni gastrointestinali

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

Assorbimento della vitamina B12

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

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 includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiro 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 i diuretici).

Rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Combinazione con altri medicinali

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

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

Quando viene prescritto esomeprazolo per una terapia al bisogno devono essere considerate le implicazioni causate dall'interazione con altri medicinali, a causa della variazione delle concentrazioni sanguigne di esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5).

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 Almus. 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.

Interferenza con gli esami di laboratorio

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

della misurazione di 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.

Questo medicinale contiene saccarosio, lattosio monoidrato e glucosio liquido

Saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di saccarasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Lattosio monoidrato: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, da deficit di lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Glucosio liquido: i pazienti che soffrono di rari problemi di malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5. Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali

Prodotti medicinali con assorbimento dipendente dal pH

La soppressione dell'acidità gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e con altri inibitori della pompa protonica può diminuire o aumentare l'assorbimento di medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di medicinali come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo.

Digossina

Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani aumenta la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due dei dieci soggetti). E' stata raramente segnalata tossicità per la digossina. Tuttavia, occorre cautela quando l'esomeprazolo è somministrato ad alte dosi ai pazienti anziani. Il monitoraggio dell'uso terapeutico di digossina deve quindi essere rinforzato.

Inibitori della proteasi

Sono state segnalate interazioni tra omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica e i meccanismi di tali interazioni non sono sempre noti. Un aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono attraverso inibizione del CYP2C19.

E' stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici di atazanavir e nelfinavir quando somministrati con omeprazolo e pertanto la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg/die) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg nei volontari sani determina una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% dell'AUC, C_{max} e C_{min}). Un aumento della dose di atazanavir 400 mg non compensa l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg die) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/die senza omeprazolo 20 mg/die. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg/die) ha ridotto l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi di nelfinavir del 36–39% e l'AUC, la C_{max} e la C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75–92%. Visti gli effetti farmacodinamici e le proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Sono stati segnalati aumentati livelli sierici (80-100%) di saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg/die). Il trattamento con omeprazolo 20 mg non ha avuto effetti sull'esposizione di darunavir (in co-somministrazione con ritonavir) e amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione

di amprenavir (con e senza co-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir).

Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

L'esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Quindi, quando l'esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci potrebbero essere aumentate e potrebbe rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Ciò va tenuto in particolare considerazione quando l'esomeprazolo viene prescritto al bisogno.

Diazepam

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

Fenitoina

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo promuove nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli plasmatici minimi della fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo.

Voriconazolo

Omeprazolo (40 mg una volta al giorno) aumenta la C_{max} e l' AUC_t del voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo nei pazienti in trattamento con warfarin ha evidenziato, in uno studio clinico, che i tempi di coagulazione rimanevano entro un intervallo di normalità. Tuttavia, dopo la commercializzazione del prodotto, durante il trattamento concomitante sono stati riportati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

Cilostazolo

Omeprazolo come pure esomeprazolo agiscono da inibitori del CYP2C19. Omeprazolo, somministrato a 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 di uno dei suoi metaboliti attivi rispettivamente del 29% e 69%.

Cisapride

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

Metotressato

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

Tacrolimus

È stato riportato un aumento dei livelli sierici di tacrolimus con la somministrazione concomitante di esomeprazolo. Deve essere eseguito un monitoraggio rafforzato delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzione renale (clearance della creatinina), e il dosaggio di tacrolimus deve essere aggiustato se necessario.

Clopidogrel

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

In uno studio in soggetti sani, è stata osservata una diminuzione di quasi il 40% dell'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel quando veniva somministrata una combinazione fissa di dose di esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg e clopidogrel, rispetto a clopidogrel da solo. Tuttavia, in questi soggetti i livelli massimi di inibizione dell'aggregazione piastrinica (ADP indotta) risultavano uguali in entrambi i gruppi, sia come clopidogrel da solo sia come clopidogrel + combinazione (esomeprazolo + ASA).

Sono stati riportati dati non univoci provenienti da studi osservazionali e clinici sulle implicazioni cliniche di questa interazione PK/PD in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato.

Medicinali senza alcuna interazione clinicamente rilevante

Amoxicillina e chinidina

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

Naprossene o rofecoxib

Studi per la valutazione della somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib non hanno evidenziato nessuna interazione farmacocinetica clinicamente rilevante negli studi a breve termine.

Influenza di altri medicinali sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo

Medicinali inibitori del CYP2C19 e/o del CYP3A4

L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante con esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.) comporta un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo ed un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC_t dell'omeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni. Tuttavia, deve essere preso in considerazione un aggiustamento della dose, nei pazienti con compromissione epatica grave e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine.

Medicinali che inducono CYP2C19 e/o CYP3A4

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

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

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 sia escreto nel latte materno.

Non vi sono sufficienti informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati/infanti. Tuttavia, esomeprazolo compresse gastroresistenti 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. Reazioni avverse come capogiri e disturbi della vista non sono comuni (vedere paragrafo 4.8). In presenza di questi sintomi, i pazienti non devono guidare o usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Nessuna di queste è risultata dose-correlata. Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza: Molto comune $\geq 1/10$; Comune $\geq 1/100$, $< 1/10$; Non comune $\geq 1/1.000$, $< 1/100$; Raro $\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$; Molto raro $< 1/10.000$; non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

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 quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatriemia
	Non nota	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4.); grave ipomagnesiemia può essere correlata ad ipocalcemia.

		Ipomagnesiemia potrebbe anche essere correlata a ipopotassiemia.
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiro, parestesia, sonnolenza
	Raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	Offuscamento della vista
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Secchezza della bocca
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Innalzamento dei valori degli enzimi epatici
	Raro	Epatite con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica preesistente
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite, prurito, eruzione cutanea, orticaria
	Raro	Alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)
	Non nota	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscolo-scheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Artralgia, mialgia
	Molto raro	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata riportata insufficienza renale in concomitanza.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere, aumentata 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

L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale è attualmente molto limitata. Sintomi gastrointestinali e debolezza sono stati descritti in relazione all'assunzione di 280 mg. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo non hanno causato conseguenze. Non è noto un antidoto specifico. L'esomeprazolo è ampiamente legato alle proteine

plasmatiche e pertanto non è velocemente dializzabile. Come in tutti i casi di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico, adottando 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.

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

Meccanismo di azione

L'esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H^+K^+ -ATPasi - pompa protonica promuovendo un'inibizione della secrezione acida basale e stimolata.

Effetti farmacodinamici

Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg, l'effetto sulla secrezione acida si manifesta entro un'ora. Dopo somministrazioni ripetute con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno per 5 giorni, il picco medio di secrezione acida dopo stimolazione con pentagastrina risulta ridotto del 90% quando valutato 6-7 ore dopo la dose del quinto giorno.

Dopo 5 giorni di somministrazione orale con esomeprazolo 20 mg e 40 mg, il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica. La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore era rispettivamente del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg, e del 97%, 92% e 56% per esomeprazolo 40 mg.

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

Esomeprazolo 40 mg promuove la guarigione dell'esofagite da reflusso in circa il 78% dei pazienti dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane.

Una settimana di trattamento con esomeprazolo 20 mg due volte al giorno in associazione con appropriati antibiotici promuove l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in circa il 90% dei pazienti.

Dopo aver eseguito il trattamento di eradicazione per 1 settimana non è necessario proseguire la monoterapia con farmaci antisecretori per la guarigione dell'ulcera e la risoluzione dei sintomi in pazienti con ulcera duodenale non complicata.

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

Durante il trattamento con medicinali antisecretori è stato osservato un innalzamento dei livelli sierici di gastrina in risposta alla diminuita secrezione acida. Anche la Cromogranina A (CgA) aumenta per la diminuita acidità gastrica. L'aumento di CgA può interferire con l'indagine di 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 del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrinemia, è stato osservato sia nei bambini che negli adulti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. Queste evidenze sono state considerate non avere alcun significato clinico.

Durante il trattamento a lungo termine con farmaci antisecretori, è stato osservato un aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche che rappresentano la fisiologica conseguenza della pronunciata inibizione della secrezione acida. Dette formazioni sono di natura benigna e appaiono reversibili.

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

Efficacia clinica

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

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

Popolazione pediatrica

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esomeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato oralmente in forma di granuli gastroresistenti. *In vivo* la conversione a R-isomero è irrilevante. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con picchi di livelli plasmatici riscontrabili approssimativamente 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. La biodisponibilità totale è pari al 64% dopo una singola somministrazione di 40 mg ed arriva all'89% dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Per il dosaggio di 20 mg di esomeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui metabolizzatori rapidi con enzima CYP2C19 funzionante.

La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 l/h dopo una singola dose e pari a circa 9 l/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica dell'esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Nell'intervallo di tempo tra le somministrazioni, l'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

I maggiori metaboliti dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida gastrica. Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo è escreto come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine.

Linearità/Non linearità

La farmacocinetica dell'esomeprazolo è stata studiata a dosi fino a 40 mg b.i.d. L'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e porta ad un aumento dell'AUC più che dose-proporzionale dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempo-dipendenza è dovuta alla diminuzione del metabolismo da primo passaggio e della clearance sistemica, probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata dall'esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato.

Popolazione speciali di pazienti

Metabolizzatori lenti

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

Anziani

Il metabolismo dell'esomeprazolo non è significativamente modificato nei soggetti anziani (71-80 anni).

Sesso

Dopo una singola somministrazione di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva di concentrazione plasmatica/tempo è approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

Compromissione epatica

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

Danno renale

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

Popolazione pediatrica

Adolescenti dai 12 ai 18 anni di età:

Dopo somministrazioni ripetute di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo l'esposizione totale (AUC) ed il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica del farmaco (t_{max}) nei soggetti tra i 12 e i 18 anni sono risultati simili a quelli osservati negli 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 e 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:

Gli studi sul potenziale cancerogeno nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e la presenza di carcinoidi. Questi effetti a livello gastrico nel ratto sono il risultato di una intensa e marcata ipergastrinemia secondaria a una ridotta produzione di acido gastrico e sono state osservate dopo trattamento a lungo termine con gli inibitori della secrezione acida gastrica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Granuli:

Ipromellosa
Saccarosio
Amido di mais
Glucosio liquido
Talco
Acido metacrilico copolimerizzato etilacrilato (1:1)
Sodio laurilsolfato
Polisorbato 80
Trietilcitrate
Macrogol
Cellulosa microcristallina
Crospovidone
Ipromellosa
Alcool stearilico
Silice colloidale anidra

Nucleo delle compresse:

Crospovidone
Lattosio monoidrato e cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Magnesio stearato

Rivestimento delle compresse:

Opadry 04F54165 colore rosa – solo per le compresse da 20 mg

Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Macrogol
Ferro ossido rosso (E 172)

Opadry 04F54008 colore rosa – solo per le compresse da 40 mg

Ipromellosa
Titanio diossido (E 171)
Macrogol
Ferro ossido rosso (E 172)
Eritrosina lacca di alluminio (E127)
Ferro ossido nero (E 172)

6.2. Incompatibilità

Non pertinente.

6.3. Periodo di validità

2 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister costituito da un foglio di alluminio liscio e da una pellicola di rivestimento in alluminio laminato a tre strati.

20 mg, 40 mg: confezioni in blister da 14, 28, 56 compresse.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione con sondino gastrico

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Almus S.r.l.
Via Cesarea 11/10
16121 Genova
Italia

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

AIC n. 044371019 - "20 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse gastroresistenti in blister AL/AL
AIC n. 044371021 - "20 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse gastroresistenti in blister AL/AL
AIC n. 044371033 - "20 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse gastroresistenti in blister AL/AL
AIC n. 044371045 - "40 mg compresse gastroresistenti" 14 compresse gastroresistenti in blister AL/AL
AIC n. 044371058 - "40 mg compresse gastroresistenti" 28 compresse gastroresistenti in blister AL/AL
AIC n. 044371060 - "40 mg compresse gastroresistenti" 56 compresse gastroresistenti in blister AL/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

26/08/2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO