

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene: 20 mg di esomeprazolo (sotto forma di esomeprazolo magnesio amorfo).

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene anche non più di 27,45 mg di saccarosio.

Ogni compressa contiene: 40 mg di esomeprazolo (sotto forma di esomeprazolo magnesio amorfo).

Eccipienti con effetto noto:

Ogni compressa contiene anche non più di 54,90 mg di saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

#### Compresse gastroresistenti

20 mg: compresse rivestite con film, ovali, biconvesse, di colore da rosso mattone chiaro a marrone, con "E5" impresso su un lato e lisce sull'altro lato.

40 mg: compresse rivestite con film, ovali, biconvesse, di colore da rosso mattone chiaro a marrone, con "E6" impresso su un lato e lisce sull'altro lato.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Ranbaxy compresse gastroresistenti è indicato negli adulti per:

#### **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

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

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

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

### **Pazienti che richiedono una terapia cronica a base di FANS**

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

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

**Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.**

**Esomeprazolo Ranbaxy compresse gastroresistenti è indicato negli adolescenti dai 12 anni di età**

### **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

- Trattamento di esofagite da reflusso erosiva.
- Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite guarita, per prevenire le ricadute.
- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (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)**

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

40 mg una volta al giorno per 4 settimane.

Si raccomanda un trattamento supplementare di 4 settimane per i pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o ha sintomi persistenti.

- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite in remissione per prevenire le recidive

20 mg una volta al giorno.

- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

20 mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se il controllo dei sintomi non è raggiunto dopo 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad indagini supplementari. Una volta che i sintomi si sono risolti, il controllo sintomatico successivo può essere ottenuto utilizzando 20 mg una volta al giorno. Negli adulti, è possibile utilizzare un regime al bisogno con l'assunzione di 20 mg una volta al giorno, se necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppare ulcere gastriche e duodenali, il controllo sintomatico successivo con un regime al bisogno non è raccomandato.

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

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

20 mg di Esomeprazolo Ranbaxy compresse con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, tutti due volte al giorno per 7 giorni.

### **Pazienti che richiedono una terapia cronica a base di FANS**

- Guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia a base di FANS:

la dose abituale è di 20 mg una volta al giorno. La durata del trattamento è di 4-8 settimane.

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

20 mg una volta al giorno.

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

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

### **Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison**

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

### ***Popolazioni particolari***

#### **Danno renale**

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

#### **Compromissione epatica**

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

#### **Anziani**

Negli anziani non è richiesto l'adeguamento della dose.

#### **Popolazione pediatrica**

#### **Adolescenti dai 12 anni di età**

#### **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)**

- trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva

40 mg una volta al giorno per 4 settimane.

Si raccomanda un trattamento supplementare di 4 settimane per i pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o presentano sintomi persistenti.

- gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite guarita per prevenire le recidive:

20 mg una volta al giorno.

- trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE):

20 mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se il controllo dei sintomi non viene raggiunto dopo 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori indagini. Una volta che i sintomi si sono risolti, il controllo sintomatico successivo può essere ottenuto utilizzando 20 mg una volta al giorno.

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

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

La posologia raccomandata è:

<b>Peso</b>	<b>Posologia</b>
<b>30-40 kg</b>	Associazione con due antibiotici: Esomeprazolo compresse 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.
<b>&gt; 40 kg</b>	Associazione con due antibiotici: Esomeprazolo compresse 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg sono tutti somministrati insieme, due volte al giorno per una settimana.

### **Bambini di età inferiore ai 12 anni**

Esomeprazolo Ranbaxy non deve essere usato nei bambini di età inferiore ai 12 anni, in quanto non ci sono dati disponibili. Per questo gruppo di pazienti possono essere adatte altre forme farmaceutiche di esomeprazolo; si rivolga al medico o al farmacista.

### **Modo di somministrazione**

Le compresse devono essere deglutite intere con un po' d'acqua. Le compresse non devono essere masticate o frantumate. Per i pazienti con difficoltà a deglutire, le compresse possono essere sciolte in mezzo bicchiere di acqua non gassata. Non utilizzare alcun altro liquido, in quanto il rivestimento gastroresistente potrebbe sciogliersi. Mescolare finché le compresse si disgregano e bere l'acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Riempire di nuovo il bicchiere con acqua fino a metà e bere. I granuli della compressa non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non sono in grado di deglutire, le compresse possono essere sciolte in acqua non gassata e somministrati mediante una sonda gastrica. È importante verificare l'adeguatezza della siringa e della sonda scelte prima del loro uso.

Per le istruzioni per la preparazione e la somministrazione vedere il paragrafo 6.6.

## **4.3 Controindicazioni**

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

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

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

In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (ad es. calo ponderale significativo non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e in caso di ulcera gastrica sospetta o presente, si deve escludere un'eventuale natura maligna dell'ulcera, in quanto il trattamento con Esomeprazolo Ranbaxy può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

##### Uso a lungo termine

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

##### Trattamento al bisogno

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

##### Eradicazione dell'*Helicobacter pylori*

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

##### Infezioni gastrointestinali

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

##### Assorbimento della vitamina B12

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

##### Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come esomeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi, e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia, nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

##### Rischio di fratture

Gli inibitori della 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 della pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10 al 40 %. Tale aumento potrebbe 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.

### **Associazione con altri medicinali**

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

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

Al momento della prescrizione di esomeprazolo per la terapia al bisogno, si devono prendere in considerazione le implicazioni per le interazioni con altri medicinali dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche 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 Ranbaxy. 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.

### **Saccarosio**

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

### **Interferenza con esami di laboratorio**

Il livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami clinici effettuati per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere interrotto almeno cinque giorni prima delle misurazioni di CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati a quelli di riferimento rilevati dopo la prima misurazione, le misurazioni devono essere ripetute 14 giorni dopo la sospensione del trattamento con gli inibitori di pompa protonica.

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

### **Effetti di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri medicinali**

#### **Inibitori della proteasi**

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

CYP 2C19. Per atazanavir e nelfinavir, sono stati segnalati livelli sierici diminuiti in caso di somministrazione insieme a omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani, ha indotto una diminuzione sostanziale dell'esposizione di atazanavir (diminuzione del 75% ca. dell'AUC,  $C_{max}$  e  $C_{min}$ ). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto di omeprazolo sull'esposizione di atazanavir. La somministrazione concomitante di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani, ha indotto una diminuzione del 30% circa dell'esposizione di atazanavir a confronto con l'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in dose singola giornaliera senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha diminuito l'AUC media di nelfinavir,  $C_{max}$  e  $C_{min}$ , del 36-39 % e l'AUC media,  $C_{max}$  e  $C_{min}$ , per il metabolita M8 farmacologicamente attivo è diminuita del 75-92%). In considerazione degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante con esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4.) e la somministrazione concomitante con esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Per saquinavir (con ritonavir in concomitanza), sono stati segnalati livelli sierici aumentati (80-100%) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg una volta al giorno). Il trattamento con omeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di darunavir (con ritonavir in concomitanza) e amprenavir (con ritonavir in concomitanza). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di amprenavir (con e senza ritonavir in concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto alcun effetto sull'esposizione di lopinavir (con ritonavir in concomitanza).

#### Metotrexato

Quando somministrato insieme ad inibitori della pompa protonica, in alcuni pazienti sono stati riferiti livelli aumentati di metotrexato. Durante la somministrazione ad alte dosi di metotrexato deve essere presa in considerazione una temporanea sospensione di esomeprazolo.

#### Tacrolimus

È stato riferito che la somministrazione concomitante di esomeprazolo aumenti i livelli sierici di tacrolimus. Deve essere eseguito un rafforzamento del controllo delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzionalità renale (clearance di creatinina) e modificato il dosaggio di tacrolimus, se necessario.

#### *Medicinali con assorbimento pH dipendente*

L'eliminazione dell'acido gastrico durante il trattamento con esomeprazolo e altri PPI può diminuire o aumentare l'assorbimento di medicinali con assorbimento gastrico pH-dipendente. Come con altri medicinali che diminuiscono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di medicinali come ketoconazolo, itraconazolo e erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità delle digossina del 10% (fino al 30 % in due soggetti su 10). E' stata riportata raramente tossicità da digossina. Tuttavia, si deve usare cautela quando esomeprazolo è somministrato a dosi elevate nei pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve essere rafforzato.

### Medicinali metabolizzati dal CYP2C19

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

### Diazepam

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

### Fenitoina

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha determinato un aumento del 13% nei livelli plasmatici di fenitoina nei pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando il trattamento con esomeprazolo viene iniziato o sospeso.

### Voriconazolo

L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) aumenta la C e l'AUC di voriconazolo (un substrato di CYP2C19) del 15% e 41%, rispettivamente.

### Cilostazolo

L'omeprazolo così come l'esomeprazolo agisce come inibitore del CYP2C19. L'omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg a soggetti sani in uno studio cross-over, ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di cilostazolo del 18% e del 26%, rispettivamente, e uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e del 69% rispettivamente.

### Cisapride

In volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha indotto un aumento del 32% dell'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ( $t_{1/2}$ ), ma nessun aumento significativo dei livelli plasmatici di picco di cisapride. L'intervallo QTc leggermente prolungato osservato dopo la somministrazione di cisapride da sola non è risultato ulteriormente prolungato quando cisapride è stata somministrata in associazione a esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

### Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti trattati con warfarin in una sperimentazione clinica ha dimostrato che i tempi di coagulazione rientravano nel range accettato. Tuttavia, dopo l'immissione in commercio sono stati segnalati pochi casi isolati di INR aumentato di significatività clinica durante il trattamento concomitante. Si raccomanda il monitoraggio all'inizio e al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici.

### Clopidogrel

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



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

Sono stati riportati da entrambi gli studi di osservazione e clinici, dati incoerenti in merito all'interazione farmacocinetica/farmacodinamica di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari importanti. A scopo precauzionale l'uso concomitante con clopidogrel deve essere scoraggiato.

*Medicinali studiati senza alcuna interazione clinicamente rilevante*

*Amoxicillina e chinidina*

L'esomeprazolo ha dimostrato di non avere effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina e chinidina.

*Naprossene o rofecoxib*

Studi volti a valutare la somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o rofecoxib non hanno identificato interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti durante gli studi a breve termine.

## **Effetti di altri principi attivi sulla farmacocinetica di esomeprazolo**

*Medicinali inibitori del CYP2C19 e/o del CYP3A4*

L'esomeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg 2 volte al giorno), ha indotto un raddoppiamento dell'esposizione (AUC) di esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e di un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP 3A4 può più che raddoppiare l'esposizione di esomeprazolo. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, ha aumentato l'AUC<sub>t</sub> di omeprazolo del 280%. Normalmente, in nessuna di queste situazioni è necessario un adeguamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia, l'adeguamento della dose deve essere preso in considerazione per i pazienti con grave compromissione epatica e in caso di trattamento a lungo termine.

*Medicinali induttori del CYP2C19 e/o del CYP3A4*

I medicinali noti induttori del CYP2C19 o del CYP3A4 o di entrambi (come rifampicina e l'Erba di San Giovanni) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo con un aumento del metabolismo di esomeprazolo.

*Popolazione pediatrica*

Gli studi di interazione sono stati effettuati solo negli adulti.

## **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento**

### **Gravidanza**

I dati clinici sulle gravidanze esposte con Esomeprazolo Ranbaxy sono insufficienti. Con la miscela racemica, l'omeprazolo, i dati su un numero più elevato di gravidanze esposte da studi epidemiologici non indicano alcun effetto di malformazione o fetotossico.

Studi sugli animali con esomeprazolo non indicano alcun effetto nocivo diretto o indiretto in relazione allo sviluppo embrionale/fetale.

Studi sugli animali con la miscela racemica non indicano effetti nocivi diretti o indiretti in relazione a gravidanza, parto o sviluppo postnatale. Occorre esercitare cautela nel prescrivere il medicinale alle donne in stato di gravidanza.

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

Studi sugli 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. Non sono stati condotti studi su donne in allattamento. Pertanto, Esomeprazolo Ranbaxy non deve essere usato durante l'allattamento al seno.

### **Fertilità**

Studi sugli animali condotti con una miscela racemica di omeprazolo, somministrata per via orale, non indicano effetti sulla fertilità.

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

L'esomeprazolo ha una leggera influenza sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Sono stati riferiti effetti indesiderati come capogiri (non comune) e offuscamento della vista (raro) (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, dolore addominale, diarrea e nausea sono tra gli effetti indesiderati che sono stati più comunemente riferiti negli studi clinici (e anche dopo l'uso post-marketing). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per le diverse formulazioni, le indicazioni del trattamento, i gruppi di età e le popolazioni di pazienti. Non sono state identificati effetti indesiderati correlati alla dose.

### *Elenco degli effetti indesiderati*

I seguenti effetti indesiderati al medicinale sono stati identificati o sospettati nel programma di sperimentazioni cliniche per esomeprazolo e nell'esperienza post-marketing. Nessuno è stato considerato correlato alla dose.

Gli effetti sono stati classificati in base alla frequenza: molto comune ( $\geq 1/10$ ); comuni ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); non comuni ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Rari ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ); Molto rari ( $< 1/10.000$ ); frequenza non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

### **Patologie del sistema emolinfopoietico**

Rari: leucopenia, trombocitopenia

Molto rari: agranulocitosi, pancitopenia

### **Disturbi del sistema immunitario**

Rari: reazioni di ipersensibilità, ad esempio febbre, angioedema e reazione anafilattica/shock

### **Disturbi del metabolismo e della nutrizione**

Non comuni: edema periferico

Rari: iponatriemia

Non nota: ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); ipomagnesiemia grave che può essere correlata a ipocalcemia. L'ipomagnesiemia può anche essere associata a ipopotassiemia

### **Disturbi psichiatrici**

Non comuni: insonnia

Rari: agitazione, stato confusionale, depressione

Molto rari: aggressività, allucinazioni

### **Patologie del sistema nervoso**

Comuni: cefalea

Non comuni: capogiri, parestesie, sonnolenza

Rari: alterazioni del gusto

### **Patologie dell'occhio**

Rari: vista offuscata

### **Patologie dell'orecchio e del labirinto**

Non comuni: vertigini

### **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche**

Rari: broncospasmo

### **Patologie gastrointestinali**

Comuni: dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)

Non comuni: secchezza della bocca

Rari: stomatite, candidosi gastrointestinale

Non nota: colite microscopica.

### **Patologie epatobiliari**

Non comuni: aumento degli enzimi epatici

Rari: epatite con o senza ittero

Molto rari: insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con epatopatia progressiva

### **Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo**

Non comuni: dermatite, prurito, eruzione cutanea, orticaria

Rari: alopecia, fotosensibilità

Molto rari: eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (NET)

Non nota: lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere 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)

Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)

Rari: artralgia, mialgia

Molto rari: debolezza muscolare

### **Patologie renali e urinarie**

Molto rari: nefrite interstiziale; in alcuni pazienti è stata riferita insufficienza renale concomitante.

## **Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella**

Molto rari: ginecomastia

## **Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione**

Rari: 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](http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili)

### **4.9 Sovradosaggio**

Ad oggi, l'esperienza con un sovradosaggio intenzionale è molto limitata. I sintomi descritti in relazione a 280 mg, sono stati disturbi gastrointestinali e debolezza. Dosi single di 80 mg di esomeprazolo non hanno comportato eventi. Non è noto alcun antidoto specifico. L'esomeprazolo si lega ampiamente alle proteine del plasma e pertanto non è facilmente dializzabile. Come in qualsiasi caso di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico e occorre utilizzare misure di supporto generali.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per i disturbi acido correlati/ Farmaci per l'ulcera peptica e malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). Inibitori della pompa protonica Codice ATC: A02B C05

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

#### **Meccanismo d'azione**

L'esomeprazolo è una base debole e si concentra e si converte nella forma attiva nell'ambiente altamente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima  $H^+K^+$ -ATPasi, la pompa acida, nonché la secrezione acida sia basale, sia stimolata.

#### **Effetti farmacodinamici**

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

Dopo cinque giorni di somministrazione per via orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, viene mantenuto un pH intragastrico superiore a 4 per un tempo medio rispettivamente di 13 ore e di 17 ore nell'arco di 24 ore in pazienti sintomatici affetti da MRGE. La proporzione di pazienti che hanno mantenuto un pH intragastrico superiore a 4 rispettivamente per almeno 8, 12 e 16 ore sono

stati del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg. Le proporzioni corrispondenti per esomeprazolo 40 mg sono state pari al 97%, 92% e 56%.

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

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

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

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

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

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche i livelli di CgA aumentano a causa della diminuzione dell'acidità gastrica. L'aumento dei livelli di CgA può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini.

Pubblicazioni disponibili suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica devono essere sospesi tra 5 giorni e 2 settimane prima della misurazione dei livelli di CgA. Questo per permettere ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con gli IPP, di ritornare al range di riferimento.

Sia nei bambini che negli adulti è stato osservato un numero aumentato di cellule ECL, potenzialmente correlato ai livelli sierici incrementati di gastrina, durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati non sono considerati di alcuna rilevanza clinica.

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

La diminuzione dell'acidità gastrica con qualsiasi mezzo, compresi gli inibitori della pompa protonica, aumenta le conte gastriche dei batteri normalmente presenti nell'apparato gastrointestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può comportare un rischio

leggermente aumentato di infezioni gastrointestinali come *Salmonella* e *Campylobacter* e, in pazienti ospedalizzati, anche da *Clostridium difficile*.

#### Efficacia clinica

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

In due studi con un placebo come farmaco di confronto, Esomeprazolo compresse ha mostrato un effetto migliore nella prevenzione di ulcere gastriche e duodenali nei pazienti trattati con FANS (di età maggiore di 60 anni e/o con ulcera progressiva), compresi FANS selettivi della COX-2.

#### Popolazione pediatrica

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

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### **Assorbimento**

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

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

### **Distribuzione**

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

### **Biotrasformazione**

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

### **Eliminazione**

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

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

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

#### Linearità/Non-linearità

La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg due volte al giorno. L'area sottesa alla curva concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e induce un aumento dell'AUC più che proporzionale alla dose dopo la somministrazione ripetuta. Queste dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute a una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e alla clearance sistemica probabilmente causata da un'inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte di esomeprazolo e/o del suo metabolita sulfone.

### **Popolazioni speciali di pazienti**

#### Metabolizzatori deboli

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

#### Genere

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

#### Compromissione epatica

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

#### Danno renale

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

#### Pazienti anziani

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

#### Popolazione pediatrica

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

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

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

I dati non-clinici non rivelano alcun speciale rischio per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dose ripetuta, genotossicità, potenziale cancerogeno e tossicità sulla riproduzione e sullo sviluppo. Gli effetti indesiderati non osservati negli studi clinici, ma visti in animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono stati i seguenti:

Studi di cancerogenicità nel ratto con la miscela racemica hanno dimostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una ipergastrinemia sostenuta e marcata, secondaria alla ridotta produzione di acido gastrico e si osservano dopo il trattamento a lungo termine nel ratto con inibitori della secrezione acida gastrica.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

*Compresse da 20 mg e 40 mg*

*Nucleo delle compresse*

Idrossipropilcellulosa (E463)

Crospovidone (Tipo A)

*Rivestimento*

Povidone K30

Macrogol-400

Macrogol-4000

Macrogol 6000

Ftalato di ipromellosa (HP-55S)

Ftalato di ipromellosa (HP-50)

Dietilftalato

Idrossipropilcellulosa (E463)

Cellulosa microcristallina (PH 101)

Cellulosa microcristallina (PH 112)

Crospovidone (Tipo B)

Sodio stearil fumarato

Opadry marrone 03B86651

*(HMPC 2910/Ipromellosa 6cP*

*Titanio diossido (E171),*

*Macrogol/PEG 400,*

*Ferro ossido rosso (E 172))*

Sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)

Talco (E553b)



## 6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

## 6.3 Periodo di validità

Confezione in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al: 3 anni

Confezione in blister laminato a freddo OPA-Al-PVC/Al: 2 anni

## 6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore a 30°C

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

## 6.5 Natura e contenuto del contenitore

20 mg e 40 mg:

Confezione in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al e in blister laminato a freddo OPA/Al-PVC/Al contenenti: 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 90 e 100 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

## 6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

### Somministrazione mediante sonda gastrica

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

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

Ranbaxy Italia S.p.A. Piazza Filippo Meda, 3 - 20121 Milano

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

Esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839019

Esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 7 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839021

Esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 15 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839033

esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839045  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 30 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839058  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 56 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839060  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 60 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839072  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 90 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839084  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839096

esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 7 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839108  
esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839110  
esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 15 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839122  
esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839134  
esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 30 compresse. in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839146  
esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 56 compresse. in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839159  
esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 60 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839161  
esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 90 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839173  
esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse in blister OPA/Al/PE-essiccante-HDPE/Al AIC n. 040839185

esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 7 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839197  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839209  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 15 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839211  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839223  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 30 compresse in blister OPA--Al-PVC/Al AIC n. 040839235  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 56 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839247  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 60 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839250  
esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 90 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839262

Esomeprazolo Ranbaxy 20 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839274

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 7 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839286

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 14 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839298

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 15 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839300

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 28 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839312

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 30 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839324

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 56 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839336

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 60 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839348

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 90 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839351

Esomeprazolo Ranbaxy 40 mg compresse gastroresistenti – 100 compresse in blister OPA-Al-PVC/Al AIC n. 040839363

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

Luglio 2011

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**