RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Pensa 20 mg compresse gastroresistenti
Esomeprazolo Pensa 40 mg compresse gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa gastroresistente contiene 20 mg di esomeprazolo (come magnesio diidrato).
Ogni compressa gastroresistente contiene 40 mg di esomeprazolo (come magnesio diidrato).

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa gastroresistente.

20 mg: compresse rivestite con film, biconvesse, di forma oblunga, di colore rosa chiaro, con "20" impresso su un lato e dimensione di circa 14,9 x 7,6 mm.

40 mg: compresse rivestite con film, biconvesse, di forma oblunga, di colore rosa, con "40" impresso su un lato e dimensione di circa 17,2 x 8,7 mm.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Adulti
Esomeprazolo Pensa compresse è indicato per:

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

In associazione con regimi terapeutici antibatterici appropriati per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori*:
- remissione dell'*Helicobacter pylori* associato a ulcera duodenale
- prevenzione della recidiva di ulcere peptiche in pazienti con *Helicobacter pylori* associato a ulcere

Pazienti che richiedono terapia continuata con FANS:
- remissione delle ulcere gastriche associate a terapia con FANS
- prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate a terapia con FANS, in pazienti a rischio

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta endovena di nuove emorragie di ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

Adolescenti a partire da 12 anni di età
Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

- 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 (GERD)

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Le compresse devono essere ingerite intere con un po' di liquidi. 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.

Adulti e adolescenti a partire da 12 anni di età:

Malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)

- *Trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva*
  40 mg una volta al giorno per 4 settimane.
  Si raccomandano ulteriori 4 settimane di trattamento per i pazienti in cui l'esofagite non si è risolta o che presentano sintomi persistenti.

- *Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite risolta per la prevenzione delle recidive*
  20 mg una volta al giorno.

- *Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (GERD)*
  20 mg una volta al giorno in pazienti senza esofagite. Se dopo 4 settimane non è stato ottenuto il controllo dei sintomi, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori esami. Una volta che i sintomi si sono risolti, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto con 20 mg una volta al giorno. Negli adulti può essere usato un regime a richiesta prendendo 20 mg una volta al giorno, quando necessario. Nei pazienti trattati con FANS a rischio di sviluppo di ulcere gastriche e duodenali, il successivo controllo dei sintomi con un regime a richiesta non è raccomandato.

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

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

Pazienti che richiedono terapia continuata con FANS

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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

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

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.
La dose iniziale raccomandata è 40 mg di esomeprazolo due volte al giorno. La dose deve poi essere aggiustata individualmente e il trattamento deve essere continuato per tutto il tempo clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllata con dosi tra 80 e 160 mg di esomoeprazolo al giorno. Con dosi al di sopra di 80 mg, la dose deve essere divisa e somministrata due volte al giorno.

Adolescenti a partire da 12 anni di età
Trattamento di ulcere duodenali causate da *Helicobacter pylori*
Nella scelta della terapia di associazione adeguata si deve tenere conto delle linee guida ufficiali locali, regionali e nazionali riguardo la resistenza batterica, la durata del trattamento (più comunemente 7 giorni ma a volte fino a 14 giorni), e l'uso appropriato degli agenti antibatterici. Il trattamento deve essere supervisionato da 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 vengono somministrati tutti due volte al giorno per una settimana.
> 40 kg	Associazione con due antibiotici: esomeprazolo 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg vengono somministrati tutti due volte al giorno per una settimana.

Bambini al di sotto di 12 anni di età
Questo medicinale non deve essere utilizzato in bambini al di sotto di 12 anni di età perché non vi sono dati disponibili.

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

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

Anziani
Negli anziani non è necessario un aggiustamento di dose.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'esomeprazolo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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 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.

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

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 Pensa. 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.

Ipomagnesiemia
È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come l'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).

I pazienti in trattamento a richiesta devono essere istruiti a contattare il proprio medico se i sintomi cambiano di tipologia. Quando si prescrive l'esomeprazolo per una terapia a richiesta, si devono tenere in considerazione le implicazioni per le interazioni con altri medicinali, dovute a concentrazioni plasmatiche fluttuanti dell'esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5).

Quando si prescrive l'esomeprazolo per l'eradicazione dell'Helicobacter pylori devono essere tenute in considerazione le possibili interazioni tra farmaci per tutti i componenti della terapia triplice. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e dunque devono essere prese in considerazione le controindicazioni e le interazioni della claritromicina quando si usa la terapia triplice in pazienti che assumono in concomitanza altre specialità medicinali metabolizzate tramite CYP3A4 quali cisapride.

Il trattamento con gli inibitori della pompa protonica può portare a un lieve aumento delle infezioni gastrointestinali quali *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

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

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

L'esomeprazolo è in 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 una interazione tra clopidogrel e omeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione non è certa. Per precauzione, l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel deve essere scoraggiato.

Interferenza con gli esami di laboratorio
Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Esomeprazolo Pensa deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.
L'esomeprazolo, come tutti i farmaci acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa dell'ipo- o acloridria. Questo deve essere considerato nei pazienti con ridotte riserve corporee o con fattori di rischio per il ridotto assorbimento della vitamina B12 in terapia a lungo termine.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Specialità medicinali con assorbimento pH-dipendente
La ridotta acidità intragastrica durante il trattamento con esomeprazolo può aumentare o ridurre l'assorbimento di farmaci se il meccanismo di assorbimento è influenzato dall'acidità gastrica. In comune con l'uso di altri inibitori della secrezione acida o antiacidi, l'assorbimento di ketoconazolo e itraconazolo può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità della digossina del 10 % (fino al 30% in due soggetti su dieci). La tossicità della digossina è stata riportata raramente. Tuttavia, si deve esercitare cautela quando l'esomeprazolo viene somministrato a dosi elevate in pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve pertanto essere rinforzato.

È stato segnalato che l'omeprazolo interagisce con alcuni inibitori della proteasi. L'importanza clinica e i meccanismi dietro queste interazioni segnalate non sono sempre noti. L'aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono tramite inibizione di CYP 2C19. Per atazanavir e nelfinavir, sono stati segnalati livelli sierici ridotti quando somministrati con omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani ha dato luogo a una sostanziale riduzione dell'esposizione all'atazanavir (riduzione di circa il 75% di AUC, C_{max} e C_{min}). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto di omeprazolo sull'esposizione all'atazanavir. La somministrazione concomitante di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha dato luogo a una riduzione di circa il 30% dell'esposizione all'atazanavir rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno senza omeprazolo 20 mg una volta al giorno. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha ridotto l'AUC, C_{max} e C_{min} medi del nelfinavir del 36-39% e l'AUC, C_{max} e C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 erano ridotti del 75-92%. Per il saquinavir (in concomitanza con ritonavir), sono stati segnalati aumenti dei livelli sierici (80-100%) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg una volta al giorno). Il trattamento con omeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione al darunavir (in concomitanza con ritonavir) e amprenavir (in concomitanza con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione all'amprenavir (con o senza ritonavir in concomitanza). Il trattamento con omeprazolo 40 mg una volta al giorno non ha avuto effetti sull'esposizione al lopinavir (con ritonavir

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

in concomitanza). A causa degli effetti farmacodinamici simili e delle proprietà farmacocinetiche di omeprazolo e esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata.

Farmaci metabolizzati da CYP2C19
L'esomeprazolo inibisce CYP2C19, il principale enzima che metabolizza l'esomeprazolo. Pertanto, quando l'esomeprazolo viene associato a principi attivi metabolizzati dal CYP2C19, quali diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi principi attivi possono aumentare e potrebbe essere necessaria una riduzione della dose. Ciò deve essere tenuto in considerazione, in particolare quando si prescrive esomeprazolo per la terapia al bisogno. La somministrazione concomitante di 30 mg di esomeprazolo ha causato una riduzione del 45% della clearance del diazepam substrato del CYP2C19. La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha causato un aumento del 13% dei valori plasmatici minimi della fenitoina in pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando viene introdotto o sospeso il trattamento con esomeprazolo. L'omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha aumentato C_{max} e AUC_{τ} del voriconazolo (un substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%.

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo in pazienti trattati con warfarin in studi clinici ha mostrato che i tempi di coagulazione rientravano nell'intervallo accettato. Tuttavia, nella fase post-marketing, durante il trattamento concomitante sono stati segnalati alcuni casi isolati di INR elevato di rilevanza clinica. Si raccomanda il monitoraggio quando si inizia o si termina il trattamento concomitante con esomeprazolo durante il trattamento con warfarin o con altri derivati cumarinici.

Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha dato luogo a un aumento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione ($t_{½}$) ma nessun aumento significativo dei livelli plasmatici massimi della cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo la somministrazione di cisapride in monoterapia non è stato ulteriormente prolungato quando la cisapride è stata somministrata in associazione con esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4).

L'esomeprazolo non ha mostrato effetti clinicamente rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina.

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

In uno studio clinico crossover, sono stati somministrati per 5 giorni clopidogrel (300 mg di dose di carico seguita da 75 mg al giorno) da solo o con omeprazolo (80 mg contemporaneamente al clopidogrel). L'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel è diminuita del 46% (giorno 1) e del 42% (giorno 5) quando il clopidogrel e l'omeprazolo sono stati somministrati insieme. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica è diminuita del 47% (24 ore) e del 30% (giorno 5) quando il clopidogrel e l'omeprazolo sono stati somministrati insieme. In un altro studio è stato mostrato che somministrando clopidogrel e omeprazolo in momenti diversi ciò non previene la loro interazione, la quale è probabilmente dovuta all'effetto inibitore dell'omeprazolo sul CYP2C19. In studi osservazionali e clinici sono stati segnalati dati incoerenti sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari importanti.

Effetti di altri farmaci sulla farmacocinetica di esomeprazolo
L'esomeprazolo viene metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, la claritromicina (500 mg due volte al giorno) ha dato luogo a un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore associato del CYP2C19 e del CYP 3A4 può dar luogo ad un'esposizione all'esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore di CYP2C19 e CYP3A4 ha aumentato l'AUC_{τ} dell'omeprazolo del 280%. Di regola in nessuna di queste situazioni è richiesto un

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

aggiustamento della dose di esomeprazolo. Tuttavia, deve essere considerato un aggiustamento di dose in pazienti con compromissione epatica grave e qualora sia indicato il trattamento a lungo termine.

Farmaci noti per indurre il CYP2C19 o il CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'erba di San Giovanni) possono portare a livelli sierici ridotti di esomeprazolo aumentando il suo metabolismo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Per l'esomeprazolo, i dati clinici sulle gravidanze esposte sono insufficienti. Con la miscela racemica, omeprazolo, i dati provenienti da studi epidemiologici su un numero maggiore di gravidanze esposte non indicano effetti di malformazione o fetotossici. Studi sugli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo lo sviluppo embrionale/fetale. Gli studi su animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza, il parto o lo sviluppo post-natale. Si deve esercitare cautela quando si prescrive questo medicinale alle donne in gravidanza.

Nell'uomo non è noto se l'esomeprazolo venga escreto nel latte materno. Non sono stati condotti studi su donne in allattamento. Pertanto questo medicinale non deve essere usato durante l'allattamento.

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

Non è stato osservato alcun effetto.

4.8 Effetti indesiderati

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

Le reazioni sono classificate in base alla frequenza:
- Molto comune (≥ 1/10),
- Comune (≥ 1/100, <1/10),
- Non comune (≥ 1/1000, <1/100),
- Raro (≥ 1/10.000, <1/1000),
- Molto raro (<1/10.000),
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

All'interno di ciascun gruppo di frequenza gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

	Comune	**Non comune**	**Raro**	**Molto raro**	**Non nota**
Patologie del sistema emolinfopoietico			Leucopenia, trombocitopenia	Agranulocitosi, pancitopenia	
Disturbi del sistema immunitario			Reazioni di ipersensibilità ad es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico		
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		Edema periferico	Iponatriemia		Ipomagnesiemia [vedere Avvertenze speciali e precauzioni di

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

					impiego(4.4)]; l'ipomagnesiemia grave può essere correlata con l'ipocalcemia.
Disturbi psichiatrici		Insonnia	Agitazione, confusione, depressione	Aggressività, allucinazioni	
Patologie del sistema nervoso	Cefalea	Stordimento, parestesia, sonnolenza	Disturbi del gusto		
Patologie dell'occhio			Visione offuscata		
Patologie dell'orecchio e del labirinto		Vertigini			
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Broncospasmo		
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)	Secchezza della bocca	Stomatite, candidosi gastrointestinale		
Patologie epatobiliari		Aumento degli enzimi epatici	Epatite con o senza itterizia	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica pre-esistente.	
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Dermatite, prurito, esantema, orticaria	Alopecia, fotosensibilità	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4.)	Artralgia, mialgia	Debolezza muscolare	
Patologie renali e urinarie				Nefrite interstiziale	

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella				Ginecomastia	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione			Malessere, aumento della sudorazione		

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa acida, codice ATC: A02BC05

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

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

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

Dopo 5 giorni di somministrazione orale di 20 mg e 40 mg di esomeprazolo, è stato mantenuto un pH intragastrico superiore a 4 per un tempo medio rispettivamente di 13 e 17 ore nell'arco delle 24 ore in pazienti con GERD sintomatica. La percentuale di pazienti che mantenevano un pH superiore a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore rispettivamente per esomeprazolo 20 mg era 76%, 54% e 24%. Le corrispondenti percentuali per esomeprazolo 40 mg erano 97%, 92% e 56%.

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

Effetti terapeutici sull'inibizione di acidi
La remissione dell'esofagite da reflusso con esomeprazolo 40 mg avviene in circa il 78% dei pazienti, dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane.

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

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

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

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

Durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo in alcuni pazienti è stato osservato un aumento nel numero di cellule ECL possibilmente collegato all'aumento dei livelli di gastrina.

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

La ridotta acidità gastrica dovuta a qualsiasi mezzo inclusi gli inibitori della pompa protonica, aumenta il numero di batteri gastrici normalmente presenti nel tratto gastro-intestinale. Il trattamento con inibitori della pompa protonica può causare un lieve aumento delle infezioni gastrointestinali, quali *Salmonella* e *Campylobacter*.

In due studi con ranitidina come comparatore attivo, esomeprazolo ha mostrato un effetto migliore nella remissione di ulcere gastriche in pazienti trattati con FANS, inclusi i FANS selettivi per la COX-2.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Assorbimento e distribuzione
L'esomeprazolo è acido-labile e viene somministrato per via orale in granuli a rivestimento enterico. La conversione *in vivo* nell'R-isomero è trascurabile. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con livelli plasmatici massimi raggiunti entro 1-2 ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una dose singola di 40 mg e aumenta fino a 89% dopo la somministrazione ripetuta una volta al giorno. Per esomeprazolo 20 mg i valori corrispondenti sono rispettivamente 50% e 68%. Il volume apparente di distribuzione allo stato stazionario in soggetti sani è di circa 0,22 l/kg di peso corporeo. Il 97% dell'esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

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

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

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

La clearance plasmatica totale è di circa 17 l/h dopo dose singola e di circa 9 l/h dopo somministrazione ripetuta. L'emivita di eliminazione plasmatica è di circa 1,3 ore dopo la somministrazione ripetuta una volta al giorno. La farmacocinetica dell'esomeprazolo è stata studiata in dosi fino a 40 mg due volte al giorno. L'area sotto la curva della concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose-dipendente e dà luogo a un aumento più che proporzionale alla dose dell'AUC dopo somministrazione ripetuta. Questa dipendenza da tempo e dose è dovuta a un aumento del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica causata probabilmente da una inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'esomeprazolo e/o il suo metabolita sulfone. Nell'intervallo di tempo tra le somministrazioni, l'esomeprazolo viene completamente eliminato dal plasma senza alcuna tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno.

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

Speciali popolazioni di pazienti
Circa 2,9 ± 1,5% della popolazione è carente di enzima CYP2C19 funzionale. Questi individui vengono definiti metabolizzatori lenti. In questi individui il metabolismo di esomeprazolo viene probabilmente catalizzato essenzialmente da CYP3A4. Dopo somministrazione ripetuta una volta al giorno di 40 mg di esomeprazolo, l'area media sotto la curva concentrazione/tempo era di circa il 100% più elevata nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori estensivi). Le concentrazioni plasmatiche massime medie erano aumentate di circa il 60%. Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo.

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

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

Compromissione della funzionalità organica

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

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

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Studi non clinici provvisori non hanno rivelato rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di tossicità a dose ripetuta genotossicità e tossicità riproduttiva. Studi sul potenziale cancerogeno nei ratti con la miscela racemica hanno mostrato iperplasia delle cellule ECL gastriche e carcinoidi. Questi effetti gastrici nel ratto sono il risultato di una ipergastrinemia intensa e marcata secondaria a una ridotta produzione di acidi gastrici e sono stati osservati dopo il trattamento a lungo termine del ratto con inibitori della secrezione degli acidi gastrici.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa
Mannitolo (E421)
Cellulosa microcristallina
Sodio laurilsolfato
Idrossipropil cellulosa
Talco (E553b)
Acido metacrilico – etil acrilato copolimero (1:1) dispersione 30%
Glicole propilenico
Trietil citrato
Polisorbato 80
Glicerolo monostearato 40-55
Silice colloidale anidra
Ipromellosa
Magnesio stearato
Calcio idrogeno fosfato diidrato
Crospovidone

Rivestimento della compressa
Ipromellosa 15cP (E464)
Titanio diossido (E171)
Polidestrosio (E1200)
Talco (E553b)
Maltodestrina
Trigliceridi a catena media
Ferro ossido giallo (E172).

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Ferro ossido rosso (E172).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

15 mesi.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 25°C

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Confezione in blister (OPA/Alluminio/PVC/Alluminio): 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98 e 100 compresse gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Somministrazione con 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 circa 2 minuti 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

Pensa Pharma S.p.a.
Via Ippolito Rosellini, 12
20124 - Milano
Italia

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

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

AIC n. 041642012 “20 mg compresse gastroresistenti” 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642024 “20 mg compresse gastroresistenti” 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642036 “20 mg compresse gastroresistenti” 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642048 “20 mg compresse gastroresistenti” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642051 “20 mg compresse gastroresistenti” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642063 “20 mg compresse gastroresistenti” 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642075 “20 mg compresse gastroresistenti” 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642087 “20 mg compresse gastroresistenti” 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642099 “20 mg compresse gastroresistenti” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642101 “20 mg compresse gastroresistenti” 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642113 “20 mg compresse gastroresistenti” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642125 “40 mg compresse gastroresistenti” 7 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642137 “40 mg compresse gastroresistenti” 14 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642149 “40 mg compresse gastroresistenti” 15 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642152 “40 mg compresse gastroresistenti” 28 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642164 “40 mg compresse gastroresistenti” 30 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642176 “40 mg compresse gastroresistenti” 50 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642188 “40 mg compresse gastroresistenti” 56 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642190 “40 mg compresse gastroresistenti” 60 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642202 “40 mg compresse gastroresistenti” 90 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642214 “40 mg compresse gastroresistenti” 98 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL
AIC n. 041642226 “40 mg compresse gastroresistenti” 100 compresse in blister OPA/AL/PVC/AL

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL’ AUTORIZZAZIONE

19/07/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco

Documento reso disponibile da AIFA il 04/11/2017
Esula dalla competenza dell’AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all’AIC dei medicinali e, pertanto, l’Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).