

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Esomeprazolo Zentiva 20 mg capsule rigide gastroresistenti
Esomeprazolo Zentiva 40 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 20 mg di esomeprazolo (come magnesio diidrato)
Eccipienti con effetti noti: ogni capsula contiene 8,05 mg di saccarosio, 1,85 microgrammi di metil-p-idrossibenzoato (E 218) e 0,56 microgrammi di propil-p-idrossibenzoato (E 216).

Ogni capsula contiene 40 mg di esomeprazolo (come magnesio diidrato)
Eccipienti con effetti noti: ogni capsula contiene 16,09 mg di saccarosio, 3,65 microgrammi di metil-p-idrossibenzoato (E 218) e 1,1 microgrammi di propil-p-idrossibenzoato (E 216).

Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

Capsula con testa giallo opaco e corpo bianco opaco sulla quale è stampato in nero "20 mg" sia sulla testa, sia sul corpo. La capsula contiene microgranuli sferici biancastro-grigi.

Capsula con testa giallo opaco e corpo giallo opaco sulla quale è stampato in nero "40 mg" sia sulla testa, sia sul corpo. La capsula contiene microgranuli sferici biancastro-grigi.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Esomeprazolo Zentiva capsule è indicato negli adulti per:

Adulti

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

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

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

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

Pazienti che richiedono terapia continuata con FANS

Remissione delle ulcere gastriche associate a terapia con FANS.

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

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche.

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison.

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

Documento reso disponibile da AIFA il 09/04/2021

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).

Malattia da reflusso gastro esofageo (MRGE)

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

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

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

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

Pazienti che richiedono terapia continuativa con FANS

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

Trattamento prolungato dopo prevenzione indotta per via endovenosa di nuove emorragie da ulcere peptiche.

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

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison

La dose iniziale raccomandata è Esomeprazolo Zentiva 40 mg due volte al giorno. Il dosaggio deve poi essere aggiustato individualmente e il trattamento deve essere continuato sino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggioranza dei pazienti può essere controllata con dosi tra 80 e 160 mg al giorno di esomeprazolo. Con dosi superiori a 80 mg giornalieri, la dose deve essere suddivisa in due somministrazioni giornaliere.

Popolazioni speciali

Danno renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose in pazienti con danno della funzione renale. Poiché c'è un'esperienza limitata in pazienti con insufficienza renale grave, questi pazienti devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento del dosaggio in pazienti con compromissione renale da lieve a moderata. Per i pazienti con compromissione epatica grave. La dose massima non deve superare i 20 mg di Esomeprazolo Zentiva (vedere paragrafo 5.2).

Anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

Adolescenti dai 12 anni di età

Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

- Trattamento dell'esofagite corrosiva da reflusso
40 mg una volta al giorno per 4 settimane.

Ulteriori 4 settimane di trattamento sono raccomandate per i pazienti la cui esofagite non è guarita o che hanno persistenza dei sintomi.

- Trattamento a lungo termine di pazienti con una esofagite guarita per prevenire le recidive, 20 mg una volta al giorno.

- Trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE)

20mg una volta al giorno nei pazienti senza esofagite. Se non è stato raggiunto il controllo dei sintomi dopo 4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori controlli. Una volta risolti i sintomi, successivamente il controllo dei sintomi può essere ottenuto usando 20 mg una volta al giorno.

Trattamento dell'ulcera duodenale causata da dell'Helicobacter pylori

Quando si seleziona la terapia di combinazione appropriata, occorre tenere in considerazione le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali per quanto riguarda la resistenza batterica, 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 controllato da uno specialista.

La posologia raccomandata è

Peso	Posologia
30-40 Kg	Associazione con due antibiotici: Esomeprazolo Zentiva 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/Kg peso corporeo somministrati tutti insieme due volte al giorno per 1 settimana
➤ 40 Kg	Associazione con due antibiotici: Esomeprazolo Zentiva 20 mg, amoxicillina 1 g

	e claritromicina 500 mg sono tutti somministrati insieme due volte al giorno per 1 settimana
--	--

Bambini al di sotto dei 12 anni di età

Esomeprazolo Zentiva non deve essere utilizzato in bambini al di sotto dei 12 anni di età poiché non vi sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

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

Per i pazienti che hanno difficoltà di ingestione, le capsule possono essere aperte e il loro contenuto può essere mescolato in un bicchiere d'acqua non gassata. Non deve essere utilizzato nessun altro liquido poiché il rivestimento enterico può dissolversi. Mescolare e bere l'acqua con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere con mezzo bicchiere d'acqua e bere. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

Per i pazienti che non sono in grado di ingerire, il contenuto della capsule può essere mescolato in acqua non gassata e somministrato tramite sondino gastrico. È importante testare accuratamente l'adeguatezza della siringa e del sondino scelti prima dell'uso. Per le istruzioni per la preparazione e la somministrazione vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo, ai benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati 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 d'allarme (ad es. significativa perdita di peso involontaria, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, deve essere esclusa la malignità, poiché il trattamento con Esomeprazolo Zentiva può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

Trattamento a lungo termine

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

Trattamento al bisogno

I pazienti in trattamento on-demand devono essere istruiti a contattare il loro medico se i loro sintomi cambiano caratteristiche.

Eradicazione dell'Helicobacter pylori

Quando si prescrive esomeprazolo per l'eradicazione di Helicobacter pylori devono essere considerati possibili interazioni farmacologiche per tutti i componenti della terapia tripla. Claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4 e quindi devono essere considerate le controindicazioni ed interazioni di claritromicina quando la triplice terapia viene utilizzata in pazienti che assumono contemporaneamente altri farmaci metabolizzati attraverso CYP3A4, come cisapride.

Infezioni gastrointestinali

Il trattamento con inibitori della pompa protonica può causare un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1).

Assorbimento di vitamina B₁₂

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

Ipomagnesiemia

Ipomagnesiemia grave è stata segnalata in pazienti trattati per almeno tre mesi con inibitori di pompa protonica (PPI) come esomeprazolo, e nella maggior parte dei casi per un anno. Gravi manifestazioni di ipomagnesiemia come affaticamento, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare possono verificarsi, ma possono avere un esordio insidioso ed essere trascurati. In più i pazienti affetti da ipomagnesiemia sono migliorati dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione del PPI.

Per i pazienti in cui è previsto un trattamento prolungato o che prendono PPI con digossina o farmaci che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio, i diuretici), gli operatori sanitari dovrebbero prendere in considerazione la misurazione dei livelli di magnesio, prima di iniziare il trattamento PPI e periodicamente durante il trattamento.

Rischio di fratture

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Alcuni di questi aumenti possono essere in parte dovuti 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.

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 ZENTIVA. 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.

Associazione con altri medicinali

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

L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. Quando si inizia o si termina il trattamento con esomeprazolo, si deve considerare le potenziali interazioni con farmaci metabolizzati dal CYP2C19. È stata osservata un'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 sconsigliato.

Quando si prescrive l'esomeprazolo per un regime terapeutico di trattamento al bisogno, si devono tenere in considerazione le implicazioni per le interazioni con altri medicinali, dovute a concentrazioni plasmatiche fluttuanti dell'esomeprazolo. (vedere paragrafo 4.5).

Interferenza con test di laboratorio

L'aumento del livello di CgA può interferire gli esami diagnostici per i tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con esomeprazolo deve essere temporaneamente interrotto almeno cinque giorni prima dell'inizio delle misurazioni CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non

sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

Saccarosio

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

Paraidrossibenzoati

Questo medicinale contiene paraidrossibenzoati e può causare reazioni allergiche (eventualmente ritardate).

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Effetti dell'esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci

Inibitori delle proteasi

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

Per atazanavir e nelfinavir, sono stati riferiti livelli sierici ridotti quando somministrati con omeprazolo e la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani ha dato luogo a una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (riduzione di circa il 75% di AUC, C_{max} e C_{min}). L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto di omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La somministrazione concomitante di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha dato luogo a una riduzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir rispetto all'esposizione osservata 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 di nelfinavir del 36-39% e l'AUC, C_{max} e C_{min} medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 erano ridotti del 75-92%. A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo e esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

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

Metotrexato

Quando somministrato insieme con inibitori della pompa protonica, sono stati riportati casi di aumento dei livelli di metotrexato in qualche paziente. Nella somministrazione di metotrexato ad alto dosaggio deve essere considerata la sospensione temporanea di esomeprazolo.

Tacrolimus

Nella somministrazione concomitante di esomeprazolo è stato segnalato un aumentare dei livelli sierici di tacrolimus. Un rafforzamento del controllo delle concentrazioni di tacrolimus così come della funzione renale (Clearance della creatinina) dovrebbe essere eseguita, e il dosaggio di tacrolimus regolato, se necessario.

Medicinali con assorbimento pH dipendente

La soppressione acida gastrica durante il trattamento con esomeprazolo e altri PPI, potrebbe diminuire o aumentare l'assorbimento di medicinali con un assorbimento gastrico pH dipendente.

Come con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di medicinali come ketoconazolo, itraconazolo e erlotinib possono 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 dei dieci soggetti). Tossicità da digossina è stata raramente riportata.

Tuttavia, deve essere usata cautela quando esomeprazolo viene dato a dosi elevate in pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico della digossina deve poi essere rinforzato.

Farmaci metabolizzati da CYP2C19

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

Diazepam

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

Fenitoina

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo ha causato un aumento del 13% dei valori plasmatici di fenitoina in pazienti epilettici. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando viene introdotto o sospeso il trattamento con esomeprazolo.

Voriconazolo

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

Cilostazolo

Omeprazolo così come esomeprazolo agiscono come inibitori di CYP2C19. Omeprazolo, somministrato in dosi di 40 mg a soggetti sani in uno studio cross-over, ha avuto un aumento della C_{max} e dell' AUC per cilostazolo del 18% e 26%, rispettivamente, e per uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente.

Cisapride

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

Warfarin

La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo in pazienti trattati con warfarin in uno studio clinico ha dimostrato che i tempi di coagulazione rimanevano nell'intervallo accettato. Tuttavia, nella fase post-marketing, durante il trattamento concomitante sono stati riferiti pochi casi isolati di aumento dei valori

di INR 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.

Clopidogrel

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

Quando clopidogrel è stato dato insieme a una dose di associazione fissa di esomeprazolo 20 mg+ ASA 81 mg confrontati con clopidogrel da solo in uno studio in soggetti sani, vi era una diminuzione di almeno il 40% del metabolita attivo di clopidogrel. Tuttavia, il livello massimo di inibizione di (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica in questi soggetti era lo stesso nel clopidogrel + la combinazione (esomeprazolo+ASA).

Sono stati riportati dati inconsistenti sulle implicazioni cliniche di un'interazione PK / PD di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori da entrambi gli studi osservazionali e clinici. Come precauzione l'uso concomitante di clopidogrel dovrebbe essere scoraggiato.

Indagini sui medicinali senza alcuna interazione clinicamente rilevante

Amoxicillina e chinidina

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

Naprossene o rofecoxib

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

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di esomeprazolo

Medicinali che inibiscono CYP2C19 e/o CYP3A4

Esomeprazolo viene metabolizzato da CYP2C19 e CYP3A4. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore di CYP3A4, la claritromicina (500 mg due volte al giorno) ha dato luogo ad un raddoppio dell'esposizione (AUC) di esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo e un inibitore associato di CYP2C19 e CYP3A4 può dar luogo ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Voriconazolo, inibitore di CYP2C19 e CYP3A4 ha aumentato l'AUC_r di esomeprazolo del 280%. Un aggiustamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in nessuna di queste situazioni. Tuttavia, deve essere considerato un aggiustamento della dose in pazienti con funzionalità epatica gravemente alterata e qualora sia indicato un trattamento a lungo termine.

Medicinali induttori di CYP2C19 e/o CYP3A4

Farmaci non noti per indurre CYP2C19 o CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'erba di San Giovanni) possono portare alla diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo, aumentando il metabolismo esomeprazolo.

Popolazione pediatrica

Sono stati condotti studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati clinici sull'esposizione con esomeprazolo in gravidanza sono insufficienti. Con omeprazolo, miscela racemica, non sono state osservate malformazioni o effetti fetotossici negli studi epidemiologici condotti su un vasto numero di donne in gravidanza. Studi sugli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo lo sviluppo embrionale/fetale. Gli studi su animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti riguardo la gravidanza, il parto o lo sviluppo post-natale. Si deve esercitare cautela quando si prescrive questo medicinale alle donne in gravidanza.

Una moderata quantità di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) non ha indicato malformazioni o tossicità fetale/neonatale di esomeprazolo.

Studi su animali non hanno indicato un effetto dannoso diretto o indiretto rispetto alla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Allattamento

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

Fertilità

Studi sugli animali con la miscela racemica di omeprazolo, somministrata per via orale non indica effetti sulla fertilità.

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

Esomeprazolo ha un'influenza minore sulla capacità di guidare o utilizzare macchine. Sono state riportate reazioni avverse come capogiri (non comune) e visione offuscata (rara) (vedere paragrafo 4.8). Se i pazienti hanno questi sintomi non devono guidare o utilizzare macchinari

4.8 Effetti indesiderati

Sintesi del profilo di sicurezza

Mal di testa, dolori addominali, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse che sono state più comunemente riportati negli studi clinici (e anche da un uso post-marketing). Inoltre, il profilo di sicurezza è simile per diverse formulazioni, indicazioni di trattamento, gruppi di età e popolazioni di pazienti. Non sono stati identificate reazioni avverse correlate alla dose.

Tabella delle reazioni avverse

Nel programma di studi clinici per esomeprazolo e nell'esperienza post-marketing sono state identificate le seguenti reazioni avverse. Nessuna di queste è stata dimostrata come dose-correlata.

Le reazioni sono classificate in base alla frequenza: molto comune: $> 1/10$, comune: da $\geq 1/100$ a $< 1/10$, non comune: da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$, raro: da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$, molto raro $< 1/10.000$, non nota (la frequenza non può essere definita sulla base ai dati disponibili).

Classificazione per sistemi ed organi	Frequenza	Effetti indesiderabili
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità ad es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico

Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Non comune	Edema periferico
	Raro	Iponatriemia
	Non noto	Ipomagnesemia (vedere paragrafo 4.4): grave ipomagnesemia può essere correlata a ipocalcemia. Ipomagnesemia può essere anche associata a ipocaliemia.
Disturbi psichiatrici	Non comune	Insonnia
	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea
	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	Raro	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Secchezza delle fauci
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Aumento degli enzimi epatici
	Raro	Epatite con o senza ittero
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con malattia epatica preesistente.
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatite, prurito, rash, orticaria

	Raro	Alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrosi epidermica tossica (TEN)
	Non nota	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4).
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Non comune	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
	Raro	Artralgia, mialgia
	Molto raro	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	Molto raro	Nefrite interstiziale, in alcuni pazienti è stata riportata in concomitanza insufficienza renale.
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	Molto raro	Ginecomastia

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Raro	Malessere, aumento della sudorazione
---	------	--------------------------------------

Segnalazione delle reazioni avverse sospette.

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

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Codice ATC: A02B C05

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

Meccanismo di azione

Esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito in forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli secretori della cellula parietale, dove inibisce l'enzima $H^+K^+-ATPasi$ –la pompa acida e inibisce la secrezione acida basale e stimolata.

Effetti farmacodinamici

Dopo 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, il picco medio di secrezione acida dopo stimolazione con pentagastrina risulta ridotto del 90% quando valutato 6-7 ore dopo la dose del quinto giorno.

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

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

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, non è necessaria una monoterapia successiva con farmaci antisecretori per una remissione efficace dell'ulcera e per la risoluzione dei sintomi nelle ulcere duodenali senza complicazioni.

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 in soluzione per infusione (n=375) o placebo (n=389). In seguito a emostasi endoscopica, i pazienti venivano trattati con 80 mg di esomeprazolo in infusione endovenosa per 30 minuti seguita da infusione continua di 8 mg/h oppure con placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti venivano trattati con 40 mg di esomeprazolo orale in open-label per 27 giorni per la soppressione degli acidi. La comparsa di nuova emorragia entro 3 giorni era del 5,9% nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al 10,3% nel gruppo placebo. 30 giorni dopo il trattamento la comparsa di nuova emorragia nel gruppo trattato con esomeprazolo rispetto al gruppo trattato con placebo era 7,7% vs. 13,6%.

Durante il trattamento con medicinali 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 almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA. Se i livelli di CgA e gastrina non sono normalizzati dopo 5 giorni, le misurazioni devono essere ripetute 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con esomeprazolo.

Un aumento nel numero di cellule ECL (cellule simil-enterocromaffini), possibilmente correlato all'aumento dei livelli di gastrina serica, è stato osservato in alcuni pazienti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati sono da considerare come non clinicamente significativi.

Durante il trattamento a lungo termine con farmaci antisecretori, è stato riportata l'insorgenza di cisti ghiandolari gastriche con frequenza piuttosto aumentata. Questi cambiamenti sono una conseguenza fisiologica della marcata inibizione della secrezione acida, sono benigni e sembrano essere reversibili.

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

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.

Efficacia clinica

In due studi con ranitidina come principio attivo di confronto, l'esomeprazolo ha dimostrato un effetto migliore nella remissione di ulcere gastriche in pazienti trattati con FANS, inclusi i FANS selettivi per COX-2.

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

Popolazione pediatrica

In uno studio con pazienti pediatrici e MRGE (< 1 a 17 anni di età) che ricevevano un trattamento a lungo termine con PPI, il 61% dei bambini ha sviluppato un grado minore di iperplasia delle cellule ECL con significato clinico sconosciuto e senza uno sviluppo di gastrite atopica o tumori carcinoidi.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

L'esomeprazolo è acido-labile e viene somministrato per via orale in granuli a rivestimento enterico. La conversione *in vivo* nell'R-isomero è trascurabile. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con picchi dei livelli plasmatici raggiunti entro 1-2 ore dopo la somministrazione della dose. La biodisponibilità assoluta è del 64% dopo una dose singola di 40 mg e aumenta fino a 89% dopo la somministrazione ripetuta una volta al giorno. Per esomeprazolo 20 mg i valori corrispondenti sono rispettivamente 50% e 68%.

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

Distribuzione

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

Biotrasformazione

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

Eliminazione

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

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

I principali metaboliti di esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida. 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 di origine viene ritrovato nelle urine.

Linearità/ non linearità

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

Popolazioni speciali di pazienti

Metabolizzatori lenti

Circa il $2,9 \pm 1,5\%$ 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 di concentrazione plasmatica-tempo era di circa il 100% più elevata nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori estensivi). Le concentrazioni plasmatiche massime medie erano aumentate di circa il 60%.

Questi risultati non hanno implicazioni per la posologia di esomeprazolo.

Sesso

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

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Anziani

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

Popolazione pediatrica

Adolescenti di 12-18 anni di età:

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità riproduttiva e dello sviluppo. Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma riscontrate in animali con livelli di esposizione simili ai livelli di esposizione clinica e con possibile rilevanza clinica, sono le seguenti:

Gli studi di cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato 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 nel ratto dopo il trattamento a lungo termine con inibitori della secrezione acida.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula:

sfere di zucchero (saccarosio e amido di mais)

ipromellosa

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

polisorbato 80

mannitolo

monogliceridi diacetilati

talco

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

trietilcittrato

stearoil-macrogolgliceridi.

Involucro della capsula:

ferro ossido nero (E 172)

lacca

ferro ossido giallo (E172)

titanio diossido (E171).

gelatina

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

Blister:

2 anni

Flaconi:

Prima dell'apertura del flacone: 2 anni

Dopo l'apertura del flacone: 3 mesi

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25° C.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezioni: 28, 30, 90 o 98 capsule.

Blister PA-AI-PVC/AI

Confezioni: 3, 7, 14, 15, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100 o 140 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Somministrazione con sondino gastrico:

1. Aggiungere il contenuto della capsula a circa 25 ml o 50 ml di acqua (per alcuni sondini, la dispersione in 50 ml di acqua è necessaria per prevenire che i granuli ostruiscano il sondino). Mescolare.
2. Versare la sospensione in una siringa e aggiungere circa 5 ml di aria.
3. Agitare immediatamente la siringa per circa 2 minuti per disperdere i granuli.
4. Tenere la siringa con la punta verso l'alto e verificare che la punta non sia ostruita.
5. Attaccare la siringa al sondino mantenendo la posizione di sopra descritta.
6. Agitare la siringa e posizionarla con la punta verso il basso. Iniettare immediatamente 5-10 ml nel sondino. Invertire la siringa dopo l'iniezione e agitare (la siringa deve essere tenuta con la punta verso l'alto per evitare l'ostruzione della stessa).
7. Rovesciare la siringa con la punta verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nel sondino. Ripetere questa procedura fino allo svuotamento della siringa.
8. Riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere la fase 6 se necessario per lavare via qualsiasi sedimento rimasto nella siringa. Per alcuni tubi, sono necessari 50 ml di acqua.

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

Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna precauzione particolare

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Zentiva Italia S.r.l.
Viale Bodio 37/b – 20158 Milano
Italia

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

Esomeprazolo Zentiva 20 mg capsule rigide gastroresistenti

- 3 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562011
- 7 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562023
- 14 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562035
- 15 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562047
- 25 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562050
- 28 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562062
- 30 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562074
- 50 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562086
- 56 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562098
- 60 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562100
- 90 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562112
- 98 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562124
- 100 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562136
- 140 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562148
- 28 Capsule In Flacone HDPE A.I.C. n. 040562151
- 30 Capsule In Flacone HDPE A.I.C. n. 040562163
- 90 Capsule In Flacone HDPE A.I.C. n. 040562175
- 98 Capsule In Flacone HDPE A.I.C. n. 040562187

esomeprazolo Zentiva 40 mg capsule rigide gastroresistenti

- 3 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562199
- 7 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562201
- 14 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562213
- 15 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562225
- 25 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562237
- 28 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562249
- 30 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562252
- 50 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562264
- 56 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562276

- 60 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562288
- 90 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562290
- 98 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562302
- 100 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562314
- 140 Capsule In Blister PA-Al-PVC/Al A.I.C. n. 040562326
- 28 Capsule In Flacone HDPE A.I.C. n. 040562338
- 30 Capsule In Flacone HDPE A.I.C. n. 040562340
- 90 Capsule In Flacone HDPE A.I.C. n. 040562353
- 98 Capsule In Flacone HDPE A.I.C. n. 040562365

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Determinazione A.I.C. n. 2526 - Supplemento Ordinario n. 194 alla Gazzetta Ufficiale n. 197 del 25.08.2011

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO: