

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE.** Lucen 20 mg compresse gastroresistenti. Lucen 40 mg compresse gastroresistenti. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA.** 20 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 22,3 mg di esomeprazolo magnesio triidrato equivalente a 20 mg di esomeprazolo. 40 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 44,5 mg di esomeprazolo magnesio triidrato equivalente a 40 mg di esomeprazolo. **Eccipienti con effetti noti.** 20 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 28 mg di saccarosio; 40 mg: ogni compressa gastroresistente contiene 30 mg di saccarosio. Per l'elenco completo degli eccipienti vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA.** Compressa gastroresistente. 20 mg: compressa rosa chiaro, allungata, biconvessa, rivestita con film. La compressa riporta da un lato la scritta 20 mg e dall'altro la scritta A/EH. 40 mg: compressa rosa, allungata, biconvessa, rivestita con film. La compressa riporta da un lato la scritta 40 mg e dall'altro la scritta A/EI. **4. INFORMAZIONI CLINICHE.** **4.1. Indicazioni terapeutiche.** **LUCEN compresse è indicato negli adulti per:** Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). - trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva. - mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite. - trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* e - guarigione dell'ulcera duodenale associata a *Helicobacter pylori* e - prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a *Helicobacter pylori*. Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS. - guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS. - prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio. Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa. Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison. **Lucen compresse è indicato negli adolescenti dai 12 anni di età per:** Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). - trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva. - mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite. - trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE). In combinazione con antibiotici nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *Helicobacter pylori*. **4.2. Posologia e modo di somministrazione.** **Posologia. Adulti. Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).** - **trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva.** 40 mg una volta al giorno per 4 settimane. In caso di esofagite non cicatrizzata o di persistenza dei sintomi si raccomanda di prolungare il trattamento per altre 4 settimane. - **trattamento di mantenimento a lungo termine per la prevenzione delle recidive nei pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite.** 20 mg una volta al giorno. - **trattamento sintomatico della malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).** 20 mg una volta al giorno nei pazienti che non sono affetti da esofagite. Se il controllo sintomatologico non dovesse essere raggiunto dopo 4 settimane di terapia, il paziente deve eseguire ulteriori indagini cliniche. Una volta risolta la sintomatologia, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto assumendo 20 mg una volta al giorno. Negli adulti 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 adottando un regime di assunzione al bisogno. *In associazione ad antibatterici in un appropriato regime terapeutico per l'eradicazione dell'Helicobacter pylori e - guarigione dell'ulcera duodenale associata a Helicobacter pylori e - prevenzione delle recidive delle ulcere peptiche nei pazienti con ulcere associate a Helicobacter pylori.* 20 mg di LUCEN con 1 g di amoxicillina e 500 mg di claritromicina, 2 volte al giorno per 7 giorni. *Pazienti che richiedono un trattamento continuativo con FANS. - guarigione delle ulcere gastriche associate alla terapia con FANS* la dose usuale è di 20 mg una volta al giorno per 4-8 settimane. - *prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate alla terapia con FANS nei pazienti a rischio* 20 mg una volta al giorno. *Trattamento prolungato del risanguinamento delle ulcere peptiche, dopo prevenzione indotta dalla somministrazione endovenosa:* 40 mg una volta al giorno per 4 settimane dopo prevenzione indotta dalla somministrazione e.v. del risanguinamento delle ulcere peptiche. *Trattamento della sindrome di Zollinger Ellison.* Il dosaggio iniziale raccomandato è di 40 mg di LUCEN due volte al giorno. Il dosaggio deve essere adattato individualmente ed il trattamento proseguito sino a quando clinicamente indicato. Sulla base dei dati clinici disponibili, la maggior parte dei pazienti può essere controllata con dosi da 80 a 160 mg al giorno di esomeprazolo. Dosi superiori a 80 mg/die devono essere suddivise in due somministrazioni giornaliere. **Popolazioni speciali. Compromissione renale.** Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non sono necessari adattamenti di dosaggio. In considerazione della limitata esperienza clinica, i pazienti con grave insufficienza renale devono essere trattati con cautela (vedere paragrafo 5.2). **Compromissione epatica.** Nei pazienti con compromissione epatica lieve o moderata non è richiesto nessun adattamento della dose. Nei pazienti con compromissione epatica grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg di Lucen (vedere paragrafo 5.2). **Anziani.** Negli anziani non sono necessari adattamenti della dose. **Popolazione pediatrica. Adolescenti dai 12 anni di età.** **Malattia da reflusso gastroesofageo (MRGE).** - **trattamento dell'esofagite da reflusso erosiva.** 40 mg una volta al giorno per 4 settimane. Un trattamento aggiuntivo della durata di 4 settimane è raccomandato nei pazienti nei quali l'esofagite non è guarita o che hanno sintomi persistenti. - **Trattamento di mantenimento a lungo termine di pazienti con esofagite guarita per prevenire le ricadute.** 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 il controllo dei sintomi non è stato raggiunto dopo 4 settimane, il paziente dovrà essere sottoposto ad ulteriori indagini cliniche. Una volta che i sintomi si sono risolti, il successivo controllo dei sintomi può essere ottenuto utilizzando 20 mg una volta al giorno. *Trattamento dell'ulcera duodenale causata da Helicobacter Pylori.* Quando si seleziona la terapia di combinazione più appropriata, devono essere tenute in considerazione le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali per quanto riguarda la resistenza batterica, la durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni di trattamento) e l'uso appropriato degli agenti antibatterici. La posologia raccomandata è:

Peso	Posologia
30 - 40 kg	Combinazione con 2 antibiotici: Lucen 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7.5 mg/kg di peso corporeo sono tutti somministrati insieme due volte al giorno per una settimana.
> 40 kg	Combinazione con 2 antibiotici: Lucen 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg sono tutti somministrati insieme due volte al giorno per una settimana.

**Bambini con meno di 12 anni di età.** Per la posologia nei pazienti di età compresa tra 1-11 anni si deve far riferimento al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di Lucen bustine. **Modo di somministrazione.** Le compresse devono essere inghiottite intere con del liquido. Le compresse non devono essere masticate o frantumate. Per i pazienti che hanno difficoltà a deglutire le compresse possono anche essere disperse in mezzo bicchiere di acqua non gasata. Non devono essere usati altri liquidi poiché il rivestimento enterico potrebbe dissolversi. Mescolare fino a quando le compresse si disintegrano e bere il liquido con i granuli immediatamente o entro 30 minuti. Sciacquare il bicchiere con mezzo bicchiere di acqua e bevande. I granuli non devono essere masticati o frantumati. Per i pazienti che non possono deglutire, le compresse possono essere disperse in acqua non gasata e somministrati attraverso un sondino gastrico. È importante che l'adeguatezza della siringa e tubo selezionato venga accuratamente testata. Per le istruzioni di preparazione e somministrazione vedere paragrafo 6.6. **4.3. Controindicazioni.** Ipersensibilità al principio attivo, ai sostituti benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1. L'esomeprazolo non deve essere usato in concomitanza con nelfinavir (vedere paragrafo 4.5). **4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego.** In presenza di qualsiasi sintomo allarmante (per esempio significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di un'ulcera gastrica, la natura maligna dell'ulcera deve essere esclusa in quanto la terapia con LUCEN potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi. **Trattamento a lungo termine.** Pazienti trattati per un lungo periodo (in particolare quelli sottoposti a trattamento per più di un anno) devono essere controllati regolarmente. **Trattamento al bisogno.** I pazienti in regime terapeutico di trattamento al bisogno devono essere istruiti a contattare il loro medico qualora i sintomi avvertiti dovessero assumere un carattere diverso. **Eradicazione dell'Helicobacter pylori.** Nei pazienti a cui viene prescritto esomeprazolo per l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* devono essere tenute in considerazione le possibili interazioni con tutti i componenti della triplice terapia. La claritromicina è un potente inibitore del CYP3A4, quindi controindicazioni ed interazioni della claritromicina devono essere prese in considerazione qualora la triplice terapia venga instaurata in pazienti già in trattamento con altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP3A4, come cisapride. **Infezioni gastrointestinali.** Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* (vedere paragrafo 5.1). **Absorbimento della vitamina B12.** Esomeprazolo, come tutti i farmaci antiacidi, può ridurre l'assorbimento di vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo deve essere preso in considerazione in pazienti in terapia a lungo termine con ridotte riserve corporee o fattori di rischio per ridotto assorbimento di vitamina B12. **Ipomagnesiemia.** È stato osservato che gli inibitori di

pompa protonica (PPI) come esomeprazolo, in pazienti trattati per almeno tre mesi e in molti casi per un anno, possono causare grave ipomagnesiemia. Gravi sintomi di ipomagnesiemia includono stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare. Essi, inizialmente, si possono manifestare in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella maggior parte dei pazienti, migliora dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione dell'inibitore di pompa protonica. Gli operatori sanitari devono considerare l'eventuale misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con PPI e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici). **Rischio di fratture.** Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (>1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio. **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 Lucen. 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. **Co-somministrazione con altri prodotti medicinali.** La co-somministrazione di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir con un inibitore di pompa protonica è inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico in associazione ad un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; la dose di esomeprazolo non deve superare i 20 mg. L'esomeprazolo è un inibitore del CYP2C19. All'inizio o alla fine del trattamento con esomeprazolo deve essere considerata la potenziale interazione con farmaci metabolizzati dal CYP2C19. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel e esomeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di esomeprazolo e clopidogrel. Quando esomeprazolo è prescritto nella terapia al bisogno devono essere tenute in considerazione le implicazioni dovute alle fluttuazioni delle concentrazioni plasmatiche di esomeprazolo per le interazioni con altri farmaci (vedere paragrafo 4.5). **Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs).** Reazioni avverse cutanee gravi (SCARs) come eritema multiforme (EM), sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS), che possono essere rischiose per la vita o letali, sono state riportate molto raramente in associazione al trattamento con esomeprazolo. I pazienti devono essere informati dei segni e sintomi delle reazioni cutanee gravi EM/SJS/TEN/DRESS e devono consultare immediatamente un medico quando osservano segni o sintomi indicativi. L'esomeprazolo deve essere interrotto immediatamente in caso di segni e sintomi di reazioni cutanee gravi e, al bisogno, devono essere fornite ulteriori cure mediche/un attento monitoraggio. La ri-somministrazione del farmaco non deve essere effettuata in pazienti con EM/SJS/TEN/DRESS. **Saccarosio.** Questo medicinale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucrali isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. **Sodio.** Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per compressa, cioè essenzialmente "senza sodio". **Interferenza con test 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 Lucen deve essere sospeso 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 di pompa protonica. **4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione.** **Influenza di esomeprazolo sulla farmacocinetica di altri farmaci. Inibitori delle proteasi.** Sono state segnalate interazioni tra omeprazolo e alcuni inibitori della proteasi. La rilevanza clinica e i meccanismi di tali interazioni non sono sempre noti. Un aumento del pH gastrico durante il trattamento con omeprazolo può modificare l'assorbimento degli inibitori della proteasi. Altri possibili meccanismi di interazione avvengono attraverso inibizione del CYP2C19. È stata segnalata una diminuzione dei livelli sierici di atazanavir e nelfinavir quando somministrati con omeprazolo e pertanto la somministrazione concomitante non è raccomandata. La somministrazione concomitante di omeprazolo (40 mg/die) con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg nei volontari sani determina una sostanziale riduzione dell'esposizione ad atazanavir (una diminuzione di circa il 75% dell'AUC, C<sub>max</sub> e C<sub>min</sub>). Un aumento della dose di atazanavir a 400 mg non compensa l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione ad atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20mg/die) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani è risultata in una diminuzione di circa il 30% nell'esposizione ad atazanavir con rispetto all'esposizione osservata con atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/die senza omeprazolo 20 mg/die. La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg/die) ha ridotto l'AUC, la C<sub>max</sub> e la C<sub>min</sub> medi di nelfinavir del 36-39% e l'AUC, la C<sub>max</sub> e la C<sub>min</sub> medi del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75-92%. A causa degli effetti farmacodinamici e delle proprietà farmacocinetiche simili di omeprazolo ed esomeprazolo, la somministrazione concomitante di esomeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere sezione 4.4) e la somministrazione concomitante di esomeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3). Sono stati segnalati aumentati livelli sierici (80-100%) di saquinavir (in co-somministrazione con ritonavir) durante il trattamento concomitante con omeprazolo (40 mg/die). Il trattamento con omeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di darunavir (in co-somministrazione con ritonavir) e amprenavir (in co-somministrazione con ritonavir). Il trattamento con esomeprazolo 20 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di amprenavir (con e senza co-somministrazione di ritonavir). Il trattamento con omeprazolo 40 mg/die non ha avuto effetti sull'esposizione di lopinavir (in co-somministrazione con ritonavir). **Metotressato.** In alcuni pazienti è stato riportato che i livelli di metotressato aumentano se somministrato insieme a inibitori della pompa protonica. In presenza di alte dosi di metotressato, può essere necessario prendere in considerazione la sospensione temporanea di esomeprazolo. **Tacrolimus.** È stato riportato che i livelli sierici di tacrolimus aumentano se somministrato insieme ad esomeprazolo. Deve essere eseguito un maggiore monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus e della funzionalità renale (clearance della creatinina), e il dosaggio di tacrolimus deve essere regolato se necessario. **Prodotti medicinali con assorbimento dipendente dal pH.** La soppressione dell'acidità gastrica correlata al trattamento con esomeprazolo e con altri inibitori della pompa protonica può diminuire o aumentare l'assorbimento di prodotti medicinali con assorbimento gastrico pH dipendente. Come osservato con altri medicinali che riducono l'acidità intragastrica, l'assorbimento di prodotti medicinali come ketoconazolo, itraconazolo ed erlotinib può diminuire e l'assorbimento di digossina può aumentare durante il trattamento con esomeprazolo. Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità di digossina del 10% (fino al 30% in due dei dieci soggetti). È stata raramente segnalata tossicità per la digossina. Tuttavia, occorre cautela quando l'esomeprazolo è somministrato ad alte dosi ai pazienti anziani. Il monitoraggio dell'uso terapeutico di digossina deve quindi essere rinforzato. **Prodotti medicinali metabolizzati dal CYP2C19.** L'esomeprazolo inibisce il suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Quando l'esomeprazolo è associato ad altri farmaci metabolizzati attraverso il CYP2C19, come diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoina, ecc., le concentrazioni plasmatiche di questi farmaci potrebbero essere aumentate e potrebbe rendersi necessaria una riduzione delle dosi. Ciò va tenuto in particolare considerazione quando l'esomeprazolo viene prescritto al bisogno. **Diazepam.** La somministrazione concomitante di esomeprazolo 30 mg promuove una riduzione del 45% della clearance del diazepam, substrato del CYP2C19. **Fenitoina.** La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo promuove nei pazienti epilettici un innalzamento dei livelli plasmatici di minimi della fenitoina del 13%. Si raccomanda di monitorare le concentrazioni plasmatiche di fenitoina quando si inizia o si sospende il trattamento con esomeprazolo. **Voriconazolo.** Omeprazolo (40 mg/die) aumenta la C<sub>max</sub> e l'AUC, del voriconazolo (substrato del CYP2C19) rispettivamente del 15% e del 41%. **Cilostazolo.** Omeprazolo così come esomeprazolo agisce da inibitore del CYP2C19. Omeprazolo, somministrato a dosi di 40 mg a soggetti sani in uno studio cross-over, ha incrementato la C<sub>max</sub> e l'AUC di clostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e 69% rispettivamente. **Cisapride.** Nei volontari sani, la somministrazione concomitante di esomeprazolo 40 mg e cisapride promuove un innalzamento del 32% dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo (AUC) e un prolungamento del 31% dell'emivita di eliminazione (t<sub>1/2</sub>), ma non un aumento significativo dei picchi di concentrazione plasmatica della cisapride. Il lieve prolungamento dell'intervallo QTc osservato dopo somministrazione di cisapride da sola non è ulteriormente allungato in seguito all'associazione di cisapride ed esomeprazolo (vedere anche paragrafo 4.4). **Warfarin.** La somministrazione concomitante di 40 mg di esomeprazolo a pazienti in trattamento con warfarin ha evidenziato, in uno studio clinico, che i tempi di coagulazione rimanevano entro un intervallo di normalità. Tuttavia, dopo la commercializzazione del prodotto, durante il trattamento concomitante, sono stati riportati alcuni casi isolati di innalzamento dei valori di INR di rilevanza clinica. Il monitoraggio viene raccomandato all'inizio ed al termine del trattamento concomitante con esomeprazolo durante la terapia con warfarin o altri derivati cumarinici. **Clopidogrel.** I risultati ottenuti da studi su soggetti sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/ farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg / dose di mantenimento 75 mg al giorno) ed esomeprazolo (40 mg p.o. al giorno), risultante in una diminuzione media del 40% dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel ed in una diminuzione media del 14% dell'inibizione massima (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica. Uno studio su soggetti sani ha mostrato che l'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel è diminuita quasi del 40% quando clopidogrel viene somministrato in concomitanza con una dose fissa della combinazione esomeprazolo 20 mg + ASA 81 mg rispetto a quando somministrato da solo. Tuttavia, in questi soggetti, il livello massimo di inibizione (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica è stata la stessa nei gruppi trattati con clopidogrel e con clopidogrel + combinazione (esomeprazolo + ASA). Sono stati riportati dati divergenti, provenienti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di una interazione PK/PD di esomeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di clopidogrel. **Medicinali senza alcuna interazione clinica rilevante. Amoxicillina e chinidina.** È stato dimostrato che l'esomeprazolo non ha effetti clinici rilevanti sulla farmacocinetica di amoxicillina o chinidina. **Naprossene o rofecoxib.** Non sono state evidenziate interazioni farmacocinetiche clinicamente rilevanti negli studi a

breve termine in cui è stata valutata la somministrazione concomitante di esomeprazolo con naprossene o con rofecoxib. Influenza di altri prodotti medicinali sulla farmacocinetica dell'esomeprazolo. Medicinali che inibiscono il CYP2C19 e/o CYP3A4. L'esomeprazolo è metabolizzato attraverso il CYP2C19 e il CYP3A4. Il trattamento concomitante con esomeprazolo e un inibitore del CYP3A4, claritromicina (500 mg b.i.d.) comporta un raddoppio dell'esposizione (AUC) all'esomeprazolo. La somministrazione concomitante di esomeprazolo ed un inibitore combinato del CYP2C19 e del CYP3A4 può portare ad un'esposizione di esomeprazolo più che raddoppiata. Il voriconazolo, inibitore del CYP2C19 e del CYP3A4, innalza l'AUC, dell'omeprazolo del 280%. Un adattamento della dose di esomeprazolo non è regolarmente richiesto in entrambe le sopra menzionate situazioni, tuttavia, deve essere preso in considerazione nei pazienti con compromissione epatica grave e nei casi in cui è indicato un trattamento a lungo termine. Medicinali che inducono il CYP2C19 e/o CYP3A4. Farmaci noti per indurre il CYP2C19 o il CYP3A4 o entrambi (come la rifampicina e l'Erba di San Giovanni) possono portare ad una diminuzione dei livelli sierici di esomeprazolo in conseguenza di un aumento del metabolismo di esomeprazolo. Popolazione pediatrica. Studi di interazione sono stati condotti solo negli adulti. **4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento. Gravidanza.** Dati clinici sull'esposizione a Lucen in gravidanza sono insufficienti. Con omeprazolo, miscela racemica, non sono state osservate malformazioni o effetti fetotossici negli studi epidemiologici condotti su un vasto numero di donne in gravidanza. Studi condotti negli animali con esomeprazolo non indicano effetti dannosi diretti o indiretti a carico dello sviluppo embriofetale. Studi condotti negli animali con la miscela racemica non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sul gravidanza, parto o sviluppo postnatale. La prescrizione del farmaco a donne in gravidanza deve avvenire con cautela. Una quantità limitata di dati su donne in gravidanza (tra 300-1000 esiti di gravidanza) indica l'assenza di malformazione e di tossicità fetoneonatale dell'esomeprazolo. Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti sulla tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Allattamento. Non è noto se l'esomeprazolo sia escreto nel latte materno. Le informazioni sugli effetti di esomeprazolo nei neonati e nei bambini sono insufficienti. Esomeprazolo non deve essere usato durante l'allattamento. Fertilità. Studi condotti su animali con la miscela racemica di omeprazolo, somministrata per via orale non indicano effetti sulla fertilità. **4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.** Esomeprazolo ha una bassa influenza sulla capacità di guidare e usare macchinari. Reazione avverse quali capogiro (non comune) visione annebbiata (raro) sono state riportate (vedere paragrafo 4.8). Se affetti, i pazienti non devono guidare o usare macchinari. **4.8. Effetti indesiderati. Riassunto del profilo di sicurezza.** Mal di testa, dolore addominale, diarrea e nausea sono tra le reazioni avverse che sono state più comunemente riportate negli studi clinici (e quindi dopo l'uso post-marketing). In aggiunta, il profilo di sicurezza è simile per diverse formulazioni, indicazioni terapeutiche, fasce di età e popolazioni di pazienti. Non sono state identificate reazioni avverse correlate alla dose. Tabella delle reazioni avverse. Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante gli studi clinici condotti con esomeprazolo e dopo la commercializzazione. Nessuna di queste è risultata dose-correlata. Le reazioni sono state classificate in base alla frequenza: Molto comune  $\geq 1/10$ ; Comune  $\geq 1/100$ ,  $<1/10$ ; Non comune  $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ ; Raro  $\geq 1/10.000$ ,  $<1/1.000$ ; Molto raro  $< 1/10.000$ ; non noto (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per organi e sistemi	Frequenza	Effetti indesiderati
Patologie del sistema emolinfopoietico	Raro	Leucopenia, trombocitopenia
	Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	Raro	Reazioni di ipersensibilità quali ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
	Non comune	Edema periferico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Raro	Iponatriemia
	Non nota	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); grave ipomagnesiemia può essere correlata ad ipocalcemia. Ipomagnesiemia può anche essere associata a ipokaliemia
	Non comune	Insomnia
Disturbi psichiatrici	Raro	Agitazione, confusione, depressione
	Molto raro	Aggressività, allucinazioni
	Comune	Cefalea
Patologie del sistema nervoso	Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
	Raro	Disturbi del gusto
	Raro	Visione annebbiata
Patologie dell'occhio	Raro	Vertigini
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
	Non comune	Secchezza della bocca
	Raro	Stomatite, candidosi gastrointestinale
	Non nota	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	Non comune	Innalzamento dei valori degli enzimi epatici
	Raro	Epatiti con o senza itterizia
	Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con malattia epatica preesistente
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Dermatiti, prurito, eruzione cutanea, orticaria
	Raro	Alopecia, fotosensibilità
	Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
	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, aumentata sudorazione

Segnalazione delle reazioni avverse sospette. La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>. **4.9. Sovradosaggio.** L'esperienza sul sovradosaggio intenzionale è attualmente molto limitata. Sintomi gastrointestinali e debolezza sono stati descritti in relazione all'assunzione di 280 mg. Dosi singole di 80 mg di esomeprazolo non hanno causato conseguenze. Non è noto un antidoto specifico. L'esomeprazolo è ampiamente legato alle proteine plasmatiche e pertanto non è velocemente dializzabile. Come in tutti i casi di sovradosaggio, il trattamento deve essere sintomatico, adottando misure di supporto generiche. **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE. 5.1. Proprietà farmacodinamiche.** Categoria farmacoterapeutica: farmaci per patologie acido-correlate, inibitori della pompa acida, codice ATC: A02BC05. L'esomeprazolo è l'isomero S dell'omeprazolo e riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione specifico e selettivo. L'esomeprazolo è un inibitore specifico della pompa acida a livello della cellula parietale. Entrambi gli isomeri dell'omeprazolo, R e S, hanno attività farmacodinamica simile. Meccanismo d'azione. L'esomeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>-ATPasi - pompa acida promuovendo un'inibizione della secrezione acida basale e stimolata. Effetti farmacodinamici. Dopo la somministrazione orale di esomeprazolo 20 mg e 40 mg l'effetto sulla secrezione acida si manifesta entro 1 ora. Dopo somministrazioni ripetute con esomeprazolo 20 mg una volta al

giorno per 5 giorni, il picco medio di secrezione acida dopo stimolazione con pentagastrina risulta ridotto del 90% quando valutato 6-7 ore dopo la dose del quinto giorno. Dopo 5 giorni di somministrazione orale con esomeprazolo 20 mg e 40 mg il pH intragastrico viene mantenuto a valori superiori a 4 rispettivamente per un tempo medio di 13 e 17 ore su 24 nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo sintomatica. La proporzione dei pazienti che mantiene il pH intragastrico a valori superiori a 4 per almeno 8, 12 e 16 ore è rispettivamente del 76%, 54% e 24% per esomeprazolo 20 mg e del 97%, 92% e 56% per esomeprazolo 40 mg. È stata dimostrata una correlazione tra l'esposizione al farmaco e l'inibizione della secrezione acida usando l'AUC come parametro surrogato della concentrazione plasmatica. L'esomeprazolo 40 mg promuove la guarigione dell'esofagite da reflusso in circa il 78% dei pazienti dopo 4 settimane e nel 93% dopo 8 settimane. Una settimana di trattamento con esomeprazolo 20 mg b.i.d. in associazione con appropriati antibiotici promuove l'eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in circa il 90% dei pazienti. Dopo aver eseguito il trattamento di eradicazione per 1 settimana non è necessario proseguire la monoterapia con farmaci antisecretori per la guarigione dell'ulcera e la risoluzione dei sintomi in pazienti con ulcera duodenale non complicata. In uno studio clinico randomizzato, controllato *versus* placebo, in doppio cieco, pazienti con ulcera peptica sanguinante, endoscopicamente confermata, caratterizzata come Forrest Ia, Ib, IIa o IIb (rispettivamente 9%, 43%, 38% e 10%) sono stati randomizzati per essere trattati con Lucen soluzione per infusione (n=375) o con placebo (n=389). A seguito dell'emostasi endoscopica, i pazienti sono stati trattati con 80 mg di esomeprazolo come infusione endovenosa in bolo per 30 minuti, seguita da infusione continua di 8 mg/ora o da placebo per 72 ore. Dopo il periodo iniziale di 72 ore, tutti i pazienti sono stati trattati in aperto con Lucen 40 mg per via orale per 27 giorni per la soppressione acida. Il risanguinamento entro 3 giorni è stato osservato nel 5,9% dei pazienti nel gruppo trattato con Lucen rispetto al 10,3% nel gruppo trattato con placebo. 30 giorni dopo il trattamento, il risanguinamento si è verificato nel 7,7% dei pazienti nel gruppo trattato con Lucen contro il 13,6% dei pazienti nel gruppo trattato con placebo. 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 i tumori neuroendocrini. Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento. Un aumento del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli della gastrinemia, è stato osservato sia nei bambini che negli adulti durante il trattamento a lungo termine con esomeprazolo. I risultati sono considerati di non rilevanza clinica. Durante il trattamento a lungo termine con farmaci antisecretori, è stato osservato un aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche che rappresentano la fisiologica conseguenza della pronunciata inibizione della secrezione acida. Dette formazioni sono di natura benigna e appaiono reversibili. La riduzione dell'acidità gastrica dovuta a qualsiasi motivo, compreso gli inibitori di pompa protonica, innalza la carica batterica gastrica, di batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con gli inibitori di pompa protonica può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come ad esempio quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* e, nei pazienti ospedalizzati, forse anche da *Clostridium difficile*. **Efficacia clinica.** In due studi con ranitidina, usata come principio attivo di confronto, LUCEN ha dimostrato un miglior effetto nella guarigione delle ulcere gastriche nei pazienti che assumono farmaci antinfiammatori non steroidei, inclusi i COX-2 selettivi. In due studi con placebo, usato come confronto, LUCEN ha dimostrato un miglior effetto nella prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali nei pazienti che assumono farmaci antinfiammatori non steroidei (di età superiore a 60 anni e/o con precedenti di ulcera), inclusi i COX-2 selettivi. **Popolazione pediatrica.** In uno studio in pazienti pediatriche con MRGE (<1 anno a 17 anni) in trattamento a lungo termine con inibitori di pompa protonica, il 61% dei bambini sviluppava un minor grado di iperplasia delle cellule enterocromaffini, senza alcuna rilevanza clinica nota e senza sviluppo di gastrite atrofica o tumori carcinoidi. **5.2. Proprietà farmacocinetiche. Assorbimento.** L'esomeprazolo è sensibile all'ambiente acido ed è somministrato oralmente in forma di granuli gastroresistenti. *In vivo* la conversione a R-isomero è irrilevante. L'assorbimento di esomeprazolo è rapido, con picchi di livelli plasmatici riscontrabili approssimativamente 1-2 ore dopo l'assunzione della dose. La biodisponibilità totale è pari al 64% dopo una singola somministrazione di 40 mg ed arriva all'89% dopo somministrazioni giornaliere ripetute. Per il dosaggio di 20 mg di esomeprazolo i valori corrispondenti sono pari rispettivamente al 50% e al 68%. L'assunzione di cibo ritarda e diminuisce l'assorbimento di esomeprazolo, sebbene questo non abbia alcuna significativa influenza sull'effetto dell'esomeprazolo sull'acidità intragastrica. **Distribuzione.** Il volume di distribuzione apparente allo stato stazionario nei soggetti sani è di circa 0,22 L/kg di peso corporeo. Il 97% di esomeprazolo si lega alle proteine plasmatiche. **Biotrasformazione.** L'esomeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo dell'esomeprazolo è dipendente dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione di idrossi- e desmetil metaboliti dell'esomeprazolo. La parte restante dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di esomeprazolo sulfonato che rappresenta il principale metabolita plasmatico. **Eliminazione.** I parametri sotto riportati riflettono principalmente le farmacocinetiche negli individui rapidi metabolizzatori forniti di un enzima CYP2C19 ben funzionante. La clearance plasmatica totale è pari a circa 17 l/h dopo una singola dose e pari a circa 9 l/h dopo somministrazioni ripetute. L'emivita di eliminazione plasmatica dell'esomeprazolo è di circa 1,3 ore dopo somministrazioni giornaliere ripetute. L'esomeprazolo è completamente eliminato dal plasma e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno. I maggiori metaboliti dell'esomeprazolo non hanno effetti sulla secrezione acida. Quasi l'80% di una dose orale di esomeprazolo viene escreto come metaboliti nelle urine, il rimanente si ritrova nelle feci. Meno dell'1% del farmaco di origine si ritrova nelle urine. **Linearità/Non linearità.** La farmacocinetica di esomeprazolo è stata studiata a dosi fino a 40 mg b.i.d. L'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo aumenta con la somministrazione ripetuta di esomeprazolo. Questo aumento è dose dipendente e porta ad un aumento dell'AUC più che dose proporzionale dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute alla diminuzione del metabolismo da primo passaggio e della clearance sistemica probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata dall'esomeprazolo e/o dal suo metabolita sulfonato. **Popolazione di pazienti particolari. Metabolizzatori lenti.** Approssimativamente il 2,9±1,5% della popolazione ha una funzionalità insufficiente dell'enzima CYP2C19 ed è denominata metabolizzatori lenti. In questi individui è probabile che il metabolismo dell'esomeprazolo sia principalmente catalizzato attraverso il CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo era approssimativamente più alta del 100% nei lenti metabolizzatori rispetto ai soggetti con l'enzima CYP2C19 funzionante (rapidi metabolizzatori). Il picco medio di concentrazione plasmatica era aumentato di circa il 60%. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'esomeprazolo. **Sesso.** Dopo una singola somministrazione di 40 mg di esomeprazolo, la media dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo è approssimativamente più alta del 30% nelle donne rispetto agli uomini. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute non è stata osservata alcuna differenza tra i sessi. Queste osservazioni non hanno implicazioni per la posologia dell'esomeprazolo. **Compromissione epatica.** Il metabolismo di esomeprazolo nei pazienti con disfunzioni epatiche lievi - moderate può essere compromesso. La velocità metabolica è diminuita nei pazienti con gravi disfunzioni epatiche con conseguente raddoppiamento dell'area sotto la curva concentrazione plasmatica/tempo dell'esomeprazolo. Quindi nei pazienti con disfunzione grave non deve essere superata la dose massima di 20 mg. L'esomeprazolo ed i suoi principali metaboliti non mostrano alcuna tendenza all'accumulo quando somministrati una volta al giorno. **Compromissione renale.** Non sono stati condotti studi nei pazienti con ridotta funzionalità renale. Poiché il rene è responsabile dell'escrezione dei metaboliti dell'esomeprazolo ma non dell'eliminazione del composto di origine, si ritiene che il metabolismo dell'esomeprazolo non venga modificato nei pazienti con funzionalità renale ridotta. **Anziani.** Il metabolismo di esomeprazolo non è significativamente modificato nei soggetti anziani (71-80 anni). **Popolazione pediatrica: Adolescenti dai 12 ai 18 anni di età.** Dopo somministrazioni ripetute di esomeprazolo 20 mg e 40 mg, l'esposizione totale (AUC) ed il tempo di raggiungimento della massima concentrazione plasmatica del farmaco (t<sub>max</sub>) nei soggetti di 12-18 anni sono risultati simili a quelli osservati negli adulti per entrambe le dosi di esomeprazolo. **5.3. Dati preclinici di sicurezza.** I dati non clinici non rivelano rischi specifici per l'uomo sulla base degli studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità dose ripetuta, genotossicità, potenziale carcinogenico, tossicità per la riproduzione e per lo sviluppo. Reazioni avverse non osservate in studi clinici, ma osservati negli animali esposti a livelli analoghi a quelli dell'esposizione clinica e con una possibile rilevanza clinica sono le seguenti: Gli studi di cancerogenesi nei ratti trattati con la miscela racemica hanno evidenziato un'iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali modificazioni osservate nei ratti sono il risultato di un'elevata e pronunciata ipergastrinemia secondaria all'inibizione acida e sono state osservate nel ratto dopo trattamenti protratti nel tempo con gli inibitori della secrezione acida gastrica. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE. 6.1. Elenco degli eccipienti.** Glicerolo monostearato 40-55, iprolosa, ipromellosa, ferro ossido (20 mg compresse: rosso-bruno e giallo; 40 mg compresse: rosso bruno) (E 172), magnesio stearato, acido metacrilico copolimerizzato etilacrilato (1:1) dispersione al 30%, cellulosa microcristallina, paraffina sintetica, macrogoli, polisorbato 80, crospovidone, sodio stearyl fumarato, zucchero granulare (saccarosio e amido di mais), talco, diossido di titanio (E 171), trietil citrato. **6.2. Incompatibilità.** Non pertinente. **6.3. Periodo di validità.** 3 anni. Nelle zone climatiche III e IV: 2 anni per le compresse da 40 mg e 18 mesi per le compresse da 20 mg. **6.4. Precauzioni particolari per la conservazione.** Non conservare a temperatura superiore ai 30°C. Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità. Conservare nel blister originale per proteggere il medicinale dall'umidità. **6.5. Natura e contenuto del contenitore.** Flacone di polietilene a prova di manomissione, con tappo a vite in polipropilene fornito di capsula dissecante. Blister in alluminio. LUCEN 20 mg confezioni in flacone da: 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (28x5) compresse. LUCEN 20 mg confezioni in blister o wallet blister da: 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 compresse. LUCEN 40 mg confezioni in flacone da: 2, 5, 7, 14, 15, 28, 30, 56, 60, 100, 140 (28x5) compresse. LUCEN 40 mg confezioni in blister o wallet blister da: 3, 7, 7x1, 14, 15, 25x1, 28, 30, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100x1, 140 compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione.** Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento. **Somministrazione attraverso sondino gastrico.** 1. Mettere la compressa in un'appropriata siringa e riempire la siringa con circa 25 ml di acqua e circa 5 ml di aria. In alcuni sondini, al fine di prevenire l'ostruzione da parte dei granuli, è ne-

cessaria una dispersione in 50 ml di acqua. 2. Disperdere la compressa agitando immediatamente la siringa per circa 2 minuti. 3. Tenere la siringa rivolta verso l'alto e controllare che nel cono non ci siano ostruzioni. 4. Innestare il sondino nella siringa mantenendo la posizione sopradescritta. 5. Agitare la siringa e posizionarla con il cono rivolto in basso. Iniettare immediatamente 5-10 ml nel sondino. Invertire la posizione della siringa dopo l'iniezione ed agitare (la siringa deve essere tenuta con il cono verso l'alto per prevenire l'ostruzione dello stesso). 6. Girare la siringa con il cono verso il basso e iniettare immediatamente altri 5-10 ml nel sondino. La procedura va ripetuta fino allo svuotamento della siringa. 7. Nel caso si dovesse sciacquare il sedimento rimasto nella siringa, riempire la siringa con 25 ml di acqua e 5 ml di aria e ripetere le operazioni dal punto 5. Per alcuni sondini è necessario usare 50 ml. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** Malesci Istituto Farmacobiologico S.p.A. Via Lungo L'Enza 7, Bagno a Ripoli (FI). Su licenza di Grünenthal GmbH. **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO.** 20 mg compresse gastroresistenti, 2 compresse in flacone - AIC: 035367010. 20 mg compresse gastroresistenti, 5 compresse in flacone - AIC: 035367022. 20 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in flacone - AIC: 035367034. 20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in flacone - AIC: 035367046. 20 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in flacone - AIC: 035367059. 20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in flacone - AIC: 035367061. 20 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in flacone - AIC: 035367073. 20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in flacone - AIC: 035367085. 20 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in flacone - AIC: 035367097. 20 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in flacone - AIC: 035367109. 20 mg compresse gastroresistenti, 140 (28x5) compresse in flacone - AIC: 035367224. 20 mg compresse gastroresistenti, 3 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367236. 20 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367248. 20 mg compresse gastroresistenti, 7x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367251. 20 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367263. 20 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367275. 20 mg compresse gastroresistenti, 25x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367287. 20 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367299. 20 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367301. 20 mg compresse gastroresistenti, 50x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367313. 20 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367325. 20 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367337. 20 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367349. 20 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367352. 20 mg compresse gastroresistenti, 100x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367364. 20 mg compresse gastroresistenti, 140 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367376. 40 mg compresse gastroresistenti, 2 compresse in flacone - AIC: 035367111. 40 mg compresse gastroresistenti, 5 compresse in flacone - AIC: 035367123. 40 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in flacone - AIC: 035367135. 40 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in flacone - AIC: 035367147. 40 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in flacone - AIC: 035367150. 40 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in flacone - AIC: 035367162. 40 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in flacone - AIC: 035367174. 40 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in flacone - AIC: 035367186. 40 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in flacone - AIC: 035367198. 40 mg compresse gastroresistenti, 100 compresse in flacone - AIC: 035367200. 40 mg compresse gastroresistenti, 140 (28x5) compresse in flacone - AIC: 035367212. 40 mg compresse gastroresistenti, 3 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367388. 40 mg compresse gastroresistenti, 7 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367390. 40 mg compresse gastroresistenti, 7x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367402. 40 mg compresse gastroresistenti, 14 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367414. 40 mg compresse gastroresistenti, 15 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367426. 40 mg compresse gastroresistenti, 25x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367438. 40 mg compresse gastroresistenti, 28 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367440. 40 mg compresse gastroresistenti, 30 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367453. 40 mg compresse gastroresistenti, 50x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367465. 40 mg compresse gastroresistenti, 56 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367477. 40 mg compresse gastroresistenti, 60 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367489. 40 mg compresse gastroresistenti, 90 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367491. 40 mg compresse gastroresistenti, 98 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367503. 40 mg compresse gastroresistenti, 100x1 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367515. 40 mg compresse gastroresistenti, 140 compresse in blister AL/AL - AIC: 035367527. **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE.** Data della prima autorizzazione: 5 Febbraio 2002. Data dell'ultimo rinnovo: 10 Marzo 2010. **10. DATA DI ULTIMA REVISIONE DEL TESTO.** Maggio 2025.

CONFEZIONI	PREZZO AL PUBBLICO	CLASSE	NOTA
20 mg 14 cpr blister	€ 7,08	A	N01
40 mg 14 cpr blister	€ 8,89	A	N01
20 mg 28 cpr blister	€ 8,42	A	N01
40 mg 28 cpr blister	€ 10,92	A	N01

Nota N01 in vigore dal 22/03/2026 (ai sensi della pubblicazione in G.U. del 07/03/2026)