

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Esomeprazol Kiddy 20 mg Cápsulas gastrorresistentes
Esomeprazol Kiddy 40 mg Cápsulas gastrorresistentes

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula gastrorresistente contém 20,645 mg e 41,290 mg de esomeprazol magnésico, equivalentes, respetivamente, a 20 mg e 40 mg de esomeprazol.

Excipientes com efeito conhecido:

- Cada cápsula gastrorresistente de 20 mg contém 35,58 mg de sacarose sob a forma de esferas de açúcar e 0,9 mg de laurilsulfato de sódio.
- Cada cápsula gastrorresistente de 40 mg contém 71,16 mg de sacarose sob a forma de esferas de açúcar e 1,8 mg de laurilsulfato de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastrorresistente.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1. Indicações terapêuticas

Esomeprazol Kiddy está indicado em adultos para:

Doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE)

- tratamento da esofagite de refluxo erosiva;
- controlo a longo prazo de doentes que apresentam cura da esofagite para prevenção de recidivas;
- tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE).

Em associação com regimes terapêuticos antibacterianos apropriados para erradicação de *Helicobacter pylori* e

- cicatrização da úlcera duodenal associada a *Helicobacter pylori*;
- prevenção da recorrência de úlcera péptica em doentes com úlceras associadas a *Helicobacter pylori*.

Doentes com necessidade de tratamento contínuo com AINEs

- Cicatrização de úlceras gástricas associadas à terapêutica com AINEs.
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas à terapêutica com AINEs nos doentes em risco.

Tratamento prolongado após prevenção i.v. induzida de nova hemorragia de úlceras pépticas.

Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison.

Esomeprazol Kiddy está indicado em adolescentes a partir dos 12 anos de idade para:

Doença do Refluxo Gastroesofágico (DRGE)

- tratamento da esofagite de refluxo erosiva
- controlo a longo termo de doentes com esofagite curada para prevenir recidivas
- tratamento sintomático da doença de refluxo gastroesofágico (DRGE)

Em combinação com antibióticos no tratamento da úlcera duodenal causada por *Helicobacter pylori*.

4.2. Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE)

- tratamento da esofagite de refluxo erosiva:

40 mg, uma vez por dia, durante 4 semanas.

Recomenda-se um tratamento adicional de 4 semanas nos doentes em que não se obteve cura da esofagite ou que apresentam sintomas persistentes.

- controlo a longo prazo de doentes que apresentam cura de esofagite para prevenção de recidivas: 20 mg, uma vez por dia.

- tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE):

20 mg, uma vez por dia, em doentes sem esofagite. Caso não se obtenha controlo da sintomatologia após 4 semanas, o doente deve ser submetido a investigação adicional. Após resolução da sintomatologia, pode obter-se o controlo subsequente dos sintomas utilizando 20 mg, uma vez por dia.

Poderá ser utilizado um regime de recurso de 20 mg, uma vez por dia, quando necessário. Nos doentes tratados com AINEs em risco de desenvolverem úlceras gástricas ou duodenais, não é recomendado o controlo subsequente dos sintomas utilizando tratamento de recurso.

Em associação com regimes terapêuticos antibacterianos apropriados para erradicação de *Helicobacter pylori* e

- cicatrização de úlcera duodenal associada a *Helicobacter pylori* e
- prevenção da recidiva de úlcera péptica em doentes com úlceras associadas a *Helicobacter pylori*.

Esomeprazol 20 mg com amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg; todos estes fármacos devem ser administrados duas vezes por dia durante 7 dias.

Doentes com necessidade de tratamento contínuo com AINEs

- cicatrização de úlceras gástricas associadas à terapêutica com AINEs: a dose usual é de 20 mg, uma vez por dia. A duração do tratamento é de 4-8 semanas.

- prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas à terapêutica com AINEs, nos doentes em risco
20 mg uma vez por dia.

Tratamento prolongado após prevenção i.v. induzida de nova hemorragia de úlceras pépticas.

40 mg uma vez por dia durante 4 semanas após prevenção i.v. induzida de nova hemorragia de úlceras pépticas.

Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison

A dose inicial recomendada é esomeprazol 40 mg duas vezes por dia. Esta dose deve ser ajustada individualmente e o tratamento deve continuar enquanto for clinicamente indicado.

Com base nos dados clínicos disponíveis, pode obter-se um controlo na maioria dos doentes, com doses diárias de esomeprazol entre 80 e 160 mg. Com doses superiores a 80 mg dia, a dose deve ser dividida e administrada duas vezes ao dia.

Populações especiais

Compromisso da função renal

Não é necessário efetuar ajustes posológicos em doentes com compromisso da função renal. Dada a experiência limitada existente em doentes com insuficiência renal grave, é necessário tratar estes doentes com precaução (ver secção 5.2).

Compromisso da função hepática

Não é necessário efetuar ajustes posológicos em doentes com insuficiência hepática ligeira a moderada. Nos doentes com insuficiência hepática grave não deve ser excedida a dose máxima de 20 mg de esomeprazol (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessário efetuar ajustes posológicos em doentes idosos.

População pediátrica

Adolescentes com idade superior a 12 anos

Doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE)

- tratamento da esofagite de refluxo erosiva:

40 mg, uma vez por dia, durante 4 semanas.

Recomenda-se um tratamento adicional de 4 semanas nos doentes em que não se obteve cura da esofagite ou que apresentam sintomas persistentes.

- controlo a longo prazo de doentes que apresentam cura de esofagite para prevenção de recidivas:

20 mg, uma vez por dia.

- tratamento sintomático da doença de refluxo gastro-esofágico (DRGE):

20 mg, uma vez por dia, em doentes sem esofagite. Caso não se obtenha controlo da sintomatologia após 4 semanas, o doente deve ser submetido a investigação adicional. Após resolução da sintomatologia, pode obter-se o controlo subsequente dos sintomas utilizando 20 mg, uma vez por dia.

Tratamento da úlcera duodenal causada pelo *Helicobacter pylori*

Ao seleccionar a terapêutica de associação apropriada, deve ser tido em consideração as orientações nacionais, regionais e locais oficiais relativamente à resistência bacteriana, duração do tratamento (mais frequentemente 7 dias mas, por vezes, até 14 dias) e utilização adequada dos agentes antibacterianos. O tratamento deve ser supervisionado por um especialista.

A recomendação posológica é:

Peso	Posologia
30 – 40 kg	Combinação com dois antibióticos: Esomeprazol 20 mg, amoxicilina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal são administrados em conjunto duas vezes por dia durante uma semana.
> 40 kg	Combinação com dois antibióticos: Esomeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg são administrados em conjunto duas vezes por dia durante uma semana.

Crianças com idade inferior a 12 anos

Uma vez que não existem dados disponíveis, o esomeprazol não deve ser utilizado em crianças com idade inferior a 12 anos.

Modo de administração

As cápsulas devem ser engolidas inteiras com líquido. Não devem ser mastigadas nem esmagadas.

Para os doentes com dificuldades de deglutição, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo igualmente disperso em meio copo de água não gaseificada. Não devem ser utilizados outros líquidos dado que o revestimento entérico pode dissolver-se. Beber o líquido com os grânulos imediatamente ou nos 30 minutos que se seguem. Voltar a encher o copo com água até meio e beber. Os grânulos não devem ser mastigados nem esmagados.

Para os doentes que não conseguem deglutir, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo disperso em água não gaseificada e administrado através de um tubo gástrico. É importante que se verifique cuidadosamente se a seringa e o tubo escolhidos são os mais adequados. Para as instruções de preparação e administração ver secção 6.6.

4.3. Contraindicações

Hipersensibilidade conhecida à substância ativa, benzimidazóis substituídos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O esomeprazol não deve ser administrado concomitantemente com nelfinavir (ver secção 4.5).

4.4. Advertências e precauções especiais de utilização

Na presença de qualquer sintoma de alarme (por ex., perda ponderal significativa e não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematemese ou melenas) e em caso de úlcera gástrica suspeita ou confirmada, deve excluir-se a presença de neoplasias malignas, uma vez que o tratamento com esomeprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.

Tratamento de longa duração

Os doentes submetidos a um tratamento prolongado (em particular os medicados durante mais de um ano) devem ser mantidos sob vigilância regular.

Tratamento "on demand"

Os doentes submetidos a um tratamento "on demand" deverão ser instruídos para contactar o médico, no caso de alteração dos seus sintomas.

Erradicação do *Helicobacter pylori*

Quando se prescreve esomeprazol para erradicação do *Helicobacter pylori* deverão ser consideradas as possíveis interações medicamentosas para todos os fármacos utilizados numa terapêutica tripla. A claritromicina é um potente inibidor do CYP3A4 pelo que deverão ser consideradas as contraindicações e interações para a claritromicina quando esta for utilizada numa terapêutica tripla em doentes que estejam a tomar simultaneamente outros fármacos metabolizados via CYP3A4, como a cisaprida.

Infeções gastrointestinais

O tratamento com inibidores da bomba de protões pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infeções gastrointestinais, tais como as por *Salmonella*, *Campylobacter* e *Clostridium difficile* (ver secção 5.1).

Absorção de vitamina B12

O esomeprazol, como todos os medicamentos bloqueadores da acidez, podem reduzir a absorção de vitamina B12 (cianocobalamina), devido a hipocloridria ou acloridria. Isto deve ser considerado em doentes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a redução da absorção de vitamina B12 em terapia de longa duração.

Hipomagnesemia

Tem sido reportado hipomagnesemia grave em doentes tratados com inibidores da bomba de protões (IBP) como o esomeprazol durante pelo menos três meses e, na maioria dos casos, durante um ano de tratamento. Podem ocorrer manifestações graves de hipomagnesemia, tais como fadiga, tetania, síndrome confusional, convulsões, tonturas e arritmia ventricular, mas podem começar insidiosamente e ser esquecidas. Na maioria dos doentes afetados, a hipomagnesemia melhora após a reposição de magnésio e a suspensão do IBP.

Para os doentes que se espera estarem em tratamento prolongado, particularmente aqueles que tomam IBPs com digoxina ou outros medicamentos que podem causar hipomagnesemia (por exemplo, diuréticos), os profissionais de saúde devem considerar a medição dos níveis de magnésio antes de iniciar o tratamento com IBP e periodicamente durante o tratamento.

Risco de fratura

Os inibidores da bomba de protões, especialmente se usados em doses elevadas e durante muito tempo (> 1 ano), podem aumentar modestamente o risco de fratura

no punho, anca e coluna vertebral, principalmente em idosos ou em presença de outros fatores de risco reconhecidos. Estudos observacionais sugerem que os inibidores da bomba de prótons podem aumentar o risco total de fratura em 10-40%. Parte desse aumento pode ser devido a outros fatores de risco. Doentes com risco de osteoporose devem receber cuidados de acordo com as diretrizes clínicas atuais e devem ter uma ingestão adequada de vitamina D e cálcio.

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)

Os inibidores da bomba de prótons são associados a casos muito pouco frequentes de LECS.

Se ocorrerem lesões, designadamente em áreas da pele expostas ao sol, e quando acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar imediatamente ajuda médica e o profissional de saúde deve considerar a interrupção do tratamento com Nexium. A ocorrência de LECS após o tratamento prévio com um inibidor da bomba de prótons pode aumentar o risco de LECS com outros inibidores da bomba de prótons.

Associação com outros medicamentos

A administração concomitante de esomeprazol com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.5). Se a combinação de atazanavir com um inibidor da bomba de prótons for considerada inevitável, é recomendada monitorização clínica em combinação com um aumento da dose de atazanavir para 400 mg, com 100 mg de ritonavir; não deve ser ultrapassado 20 mg de esomeprazol.

O esomeprazol é um inibidor da CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com esomeprazol, deve ser considerado o potencial para interações com fármacos metabolizados pelo CYP2C19. Observou-se uma interação entre o clopidogrel e o omeprazol (ver secção 4.5). A relevância clínica desta interação é incerta. Como precaução, o uso concomitante de esomeprazol e clopidogrel deve ser evitado.

Quando se prescreve esomeprazol, como terapêutica "on demand", deverão ser consideradas as implicações das interações com outros medicamentos, devido a flutuações das concentrações plasmáticas de esomeprazol. Ver secção 4.5.

Interferência com testes laboratoriais

Um nível aumentado de Cromogranina A (CgA) pode interferir com as análises para pesquisa de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com esomeprazol deve ser interrompido durante pelo menos 5 dias antes das medições de CgA (ver secção 5.1). Se os níveis de CgA e gastrina não tiverem regressado ao intervalo de referência após a medição inicial, as medições devem ser repetidas 14 dias após a cessação do tratamento com o inibidor da bomba de prótons.

Esomeprazol Kiddy contém sacarose e sódio.

Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por cápsula gastrorresistente, ou seja, é praticamente "isento de sódio":

4.5. Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos do esomeprazol sobre a farmacocinética de outros fármacos

Inibidores da protease

Tem sido notificado que omeprazol interage com alguns inibidores da protease. A importância clínica e os mecanismos por detrás destas interações notificadas nem sempre são conhecidos. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com omeprazol pode alterar a absorção dos inibidores da protease. Outros possíveis mecanismos de interação são via inibição do CYP2C19.

Para atazanavir e nelfinavir, foram notificados casos de diminuição dos níveis séricos, quando administrados com omeprazol, não sendo recomendada a administração concomitante. A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez por dia) com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg em voluntários saudáveis resultou numa redução substancial da exposição ao atazanavir (diminuição de aproximadamente 75% na AUC, C_{max} e C_{min}). O aumento da dose de atazanavir para 400 mg não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A administração concomitante de omeprazol (20 mg/dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg em voluntários saudáveis resultou numa redução de cerca de 30% na exposição ao atazanavir, em comparação com a exposição observada com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg/dia sem omeprazol 20 mg/dia. A administração concomitante de omeprazol (40 mg/dia) reduziu a média da AUC, C_{max} e C_{min} de nelfinavir em 36-39% e reduziu a média da AUC, C_{max} e C_{min} do metabolito farmacologicamente ativo M8 em 75-92%. Devido aos efeitos semelhantes farmacodinâmicos e das propriedades farmacocinéticas do omeprazol e esomeprazol, a administração concomitante com esomeprazol e atazanavir não é recomendada e a administração concomitante de esomeprazol e nelfinavir é contraindicada (ver secção 4.3 e 4.4).

Para saquinavir (concomitante com ritonavir), foram notificados durante o tratamento concomitante de omeprazol (40 mg/dia), aumentos dos níveis séricos (80-100%). O tratamento com omeprazol 20 mg/dia não teve qualquer efeito sobre a exposição de darunavir (concomitante com ritonavir) e amprenavir (concomitante com ritonavir). O tratamento com esomeprazol 20 mg/dia não teve qualquer efeito sobre a exposição de amprenavir (com e sem ritonavir concomitante). O tratamento com omeprazol 40 mg/dia não teve qualquer efeito sobre a exposição de lopinavir (concomitante com ritonavir).

Metotrexato

Tem sido notificado um aumento dos níveis de metotrexato em alguns doentes, quando administrado com inibidores da bomba de protões. Na administração de doses elevadas de metotrexato, uma interrupção temporária de esomeprazol pode ter de ser considerada.

Tacrolimus

Foi notificado que a administração concomitante de esomeprazol aumenta os níveis séricos de tacrolimus. Deve ser efetuada uma monitorização reforçada das concentrações de tacrolimus bem com da função renal (depuração da creatina) e, se necessário, ajustar a dose de tacrolimus.

Medicamentos com absorção dependente do pH

A diminuição da acidez intragástrica registada durante o tratamento com esomeprazol poderá aumentar ou reduzir a absorção de fármacos se o mecanismo de absorção for influenciado pela acidez gástrica. À semelhança do que se verifica

durante a utilização de outros inibidores da secreção ácida ou antiácidos, durante o tratamento com esomeprazol pode observar-se uma diminuição da absorção de cetoconazol, itraconazol e erlotinib e a absorção de digoxina pode aumentar durante o tratamento com esomeprazol.

O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg por dia) e digoxina em indivíduos saudáveis, aumentou a biodisponibilidade da digoxina em 10% (até 30% em dois dos dez indivíduos). Tem sido raramente relatada toxicidade pela digoxina, no entanto, deve ter-se cuidado quando o esomeprazol é administrado em altas doses em doentes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve ser reforçada.

Fármacos metabolizados pela CYP2C19

O esomeprazol inibe a CYP2C19, a principal enzima metabolizadora do esomeprazol. Assim, quando o esomeprazol é associado com fármacos metabolizados pela CYP2C19, como o diazepam, citalopram, imipramina, clomipramina, fenitoína etc., pode verificar-se um aumento das concentrações plasmáticas destes fármacos, requerendo uma redução da posologia. Esta redução deve ser considerada, especialmente quando se prescreve esomeprazol numa terapêutica de manutenção.

Diazepam

A administração concomitante de 30 mg de esomeprazol reduziu em 45% a depuração de diazepam, substrato do CYP2C19.

Fenitoína

A administração concomitante de 40 mg de esomeprazol induziu um aumento de 13% do valor dos níveis plasmáticos de fenitoína em doentes epiléticos. Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína ao instituir ou suspender o tratamento com esomeprazol.

Voriconazol

O omeprazol (40 mg uma vez por dia) resultou num aumento na AUC e Cmax em 15% e 41%, respetivamente, de voriconazol (um substrato do CYP2C19).

Cilostazol

O omeprazol, assim como o esomeprazol atuam como inibidores do CYP2C19. Omeprazol, administrado em doses de 40 mg em indivíduos saudáveis num estudo cruzado, aumentou a Cmax e a AUC do cilostazol em 18% e 26% respetivamente, e para um dos seus metabolitos ativos em 29% e 69% respetivamente.

Cisaprida

Em voluntários saudáveis, a administração concomitante de 40 mg de esomeprazol induziu um aumento de 32% da área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) e um prolongamento de 31% do tempo de semivida de eliminação ($t_{1/2}$), mas não aumentou significativamente o pico dos níveis plasmáticos de cisaprida. O ligeiro prolongamento do intervalo QTc, observado após administração de cisaprida isoladamente, não foi mais prolongado quando foi administrada cisaprida em associação com esomeprazol (ver também secção 4.4).

Varfarina

A administração concomitante de 40 mg de esomeprazol em doentes tratados com varfarina, num ensaio clínico, mostrou que os tempos de coagulação estavam dentro dos limites aceitáveis. No entanto, no período pós-comercialização, foram notificados

alguns casos isolados de elevação do INR com significado clínico durante o tratamento concomitante. Recomenda-se a monitorização rigorosa no início e no final do tratamento concomitante de esomeprazol durante o tratamento com varfarina ou outros derivados cumarínicos.

Clopidogrel

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis demonstraram uma interação farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (PD) entre o clopidogrel (dose carga de 300 mg/75 mg de dose de manutenção diária) e o esomeprazol (40 mg por via oral/dia) dando origem a uma diminuição da exposição ao metabolito ativo do clopidogrel, em média, de 40% e resultando numa redução da inibição máxima (induzida pelo ADP) da agregação plaquetária numa média de 14%.

Num estudo em indivíduos saudáveis, quando se administrou clopidogrel com uma associação de dose fixa de esomeprazol 20 mg + AAS 81 mg comparativamente com o clopidogrel isoladamente, verificou-se uma diminuição da exposição em quase 40% do metabolito ativo do clopidogrel. Contudo, os níveis máximos da inibição (induzida pelo ADP) da agregação plaquetária nestes indivíduos foram os mesmos em ambos os grupos, clopidogrel e clopidogrel + combinação (esomeprazol + ASA).

Foram notificados dados inconsistentes sobre as implicações clínicas da interação PK/PD do esomeprazol em termos de acontecimentos cardiovasculares maior quer em estudos observacionais, quer em estudos clínicos. Como precaução, o uso concomitante de clopidogrel deve ser evitado.

Medicamentos investigados sem interações clínicas relevantes

Amoxicilina e quinidina

Foi demonstrado que o esomeprazol não exerce efeitos clinicamente relevantes sobre a farmacocinética da amoxicilina ou quinidina.

Naproxeno ou rofecoxib

Os estudos que investigaram a administração concomitante de esomeprazol tanto com naproxeno como com rofecoxib não identificaram interações farmacocinéticas clinicamente relevantes durante estudos a curto prazo.

Efeitos de outros medicamentos sobre a farmacocinética de esomeprazol

Medicamentos que inibem o CYP2C19 e/ou CYP3A4

O esomeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4. A administração concomitante de esomeprazol com um inibidor da CYP3A4, claritromicina (500 mg, 2xdia), resultou numa duplicação da exposição (AUC) ao esomeprazol. A administração concomitante de esomeprazol e um inibidor combinado da CYP2C19 e CYP3A4, pode resultar em mais do que uma duplicação da exposição ao esomeprazol. O voriconazol, inibidor da CYP2C19 e CYP3A4, aumentou a AUC_{0-12h} de esomeprazol em 280%. Um ajuste posológico de esomeprazol não é normalmente necessário em nenhuma destas situações. Contudo, deverá ser considerado um ajuste posológico em doentes com insuficiência hepática grave e no caso de tratamento prolongado.

Medicamentos que induzem o CYP2C19 e/ou o CYP3A4

Medicamentos conhecidos por induzirem o CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (tais como a rifampicina e erva de São João) podem diminuir os níveis séricos de esomeprazol, e aumentar o metabolismo de esomeprazol.

População pediátrica

Os estudos de interação foram realizados apenas em adultos.

4.6. Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

No que respeita ao esomeprazol os dados clínicos sobre as gravidezes expostas são insuficientes.

Com a mistura racémica de omeprazol, dados relativos a um número elevado de gravidezes expostas, provenientes de estudos epidemiológicos, indicam não existirem quaisquer efeitos fetotóxicos ou de malformação. Os estudos em animais com esomeprazol não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita ao desenvolvimento embrionário/fetal. Os estudos em animais com a mistura racémica não indicam efeitos nefastos, diretos ou indiretos, no que respeita a gravidez, parto ou ao desenvolvimento pós-natal.

A prescrição a mulheres grávidas deverá ser feita cautelosamente.

Uma quantidade moderada de dados relativos a mulheres grávidas (entre 300-1000 resultados de gravidez) indica não haver malformações ou toxicidade fetal/neonatal associadas ao esomeprazol.

Estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

Amamentação

Desconhece-se se o esomeprazol é excretado no leite materno humano. Não existe informação suficiente sobre os efeitos de esomeprazol em recém-nascidos/lactentes. O esomeprazol não deve ser utilizado durante o período de amamentação.

Fertilidade

Estudos em animais com a administração oral da mistura racémica de omeprazol, não indicaram efeitos no que diz respeito à fertilidade.

4.7. Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

O esomeprazol tem pouca influência na capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Foram notificadas reações adversas tais como tonturas (pouco frequente) e visão turva (raro) (ver secção 4.8). Caso os doentes sejam afetados não devem conduzir ou utilizar máquinas.

4.8. Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Cefaleias, dor abdominal, diarreia e náuseas estão entre as reações adversas que foram mais frequentemente notificadas em ensaios clínicos (e também na utilização pós-comercialização). Adicionalmente, o perfil de segurança é semelhante para as diferentes formulações, as indicações terapêuticas, grupos etários e populações de doentes. Não foram identificadas reações adversas relacionadas com a dose.

Lista de reações adversas

As seguintes reações adversas foram identificadas ou alvo de suspeita no programa de ensaios clínicos para o esomeprazol e na pós-comercialização. Nenhuma foi relacionada com a dose. As reações adversas estão classificadas de acordo com a convenção de frequência MedDRA: muito frequentes $<1/10$; frequentes $>1/100$ a $<1/10$; pouco frequentes $>1/1000$ a $<1/100$; raros $>1/10\ 000$ a $<1/1000$; muito raros $<1/10\ 000$, desconhecidos (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: leucopenia, trombocitopenia.

Muito raros: agranulocitose, pancitopenia.

Doenças do sistema imunitário

Raros: reações de hipersensibilidade, por exemplo, febre, angioedema e reação anafilática/choque.

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: edema periférico.

Raros: hiponatremia.

Desconhecidos: Hipomagnesemia (ver secção 4.4); a hipomagnesemia grave pode estar correlacionada com hipocalcemia. A hipomagnesemia pode também estar associada a hipocalcemia.

Perturbações do foro psiquiátrico

Pouco frequentes: insónia.

Raros: agitação, confusão, depressão.

Muito raros: agressividade, alucinações.

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleias.

Pouco frequentes: tonturas, parestesia, sonolência.

Raros: alterações do paladar.

Afeções oculares

Raros: visão turva.

Afeções do ouvido e do labirinto

Pouco frequentes: vertigem.

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Raros: broncospasmo.

Doenças gastrointestinais

Frequentes: dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência, náuseas/vómitos, pólipos de glândulas fúndicas (benignos).

Pouco frequentes: xerostomia.

Raros: estomatite, candidíase gastrointestinal.

Desconhecidos: colite microscópica.

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: aumento das enzimas hepáticas.

Raros: hepatite com ou sem icterícia.

Muito raros: insuficiência hepática, encefalopatia em doentes com doença hepática pré-existente.

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: dermatite, prurido, erupção cutânea, urticária.

Raros: alopecia, fotossensibilidade.

Muitos raros: eritema multiforme, síndrome Stevens-Johnson, epidermólise tóxica (NET).

Desconhecido: Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (ver secção 4.4).

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: fraturas na anca, pulso ou coluna vertebral (ver secção 4.4)

Raros: artralgias, mialgias.

Muito raros: fraqueza muscular.

Doenças renais e urinárias

Muito raros: nefrite intersticial; em alguns doentes foi notificada insuficiência renal concomitantemente.

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Muito raros: ginecomastia.

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Raros: mal-estar geral, aumento da sudorese.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente) ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos,
Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53
1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 7373

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt.

4.9. Sobredosagem

Até à data a experiência com sobredosagem intencional é muito limitada. Os sintomas descritos relacionados com doses de 280 mg foram sintomas gastrointestinais e astenia. Não se verificaram casos com doses únicas de 80 mg de esomeprazol. Não se conhece qualquer antídoto específico. O esomeprazol apresenta uma extensa ligação às proteínas plasmáticas pelo que não é facilmente dialisável. À semelhança do que se verifica em qualquer caso de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático e devem ser utilizadas medidas gerais de suporte.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.3. Aparelho digestivo. Antiácidos e anti-ulcerosos. Modificadores da secreção gástrica. Inibidores da bomba de prótons.

Código ATC: A02B C05

O esomeprazol é o S-isómero do omeprazol e reduz a secreção ácida gástrica através de um mecanismo de ação altamente direcionado. É um inibidor específico da bomba de prótons da célula parietal. Os R-isómero e S-isómeros têm ações farmacodinâmicas semelhantes.

Mecanismo de ação

O esomeprazol é uma base fraca, concentrando-se e convertendo-se na sua forma ativa no meio altamente ácido dos canalículos secretores da célula parietal, onde inibe a enzima $H^+/K^+-ATPase$ - a bomba de prótons gástrica. Inibe a secreção ácida, tanto basal como estimulada.

Efeitos Farmacodinâmicos

Após administração oral de esomeprazol 20 mg e 40 mg, o início do efeito ocorre no período de uma hora. Na sequência da administração repetida de esomeprazol 20 mg, uma vez por dia, durante cinco dias, observou-se uma diminuição de 90% do pico médio do débito ácido após estimulação com pentagastrina nas determinações efetuadas 6 a 7 horas após a administração, no dia cinco.

Após cinco dias de administração oral de 20 mg e 40 mg de esomeprazol em doentes com DRGE sintomática, o pH intragástrico manteve-se acima de 4 durante um período médio de 13 horas e 17 horas, respetivamente, no registo de 24 horas. As percentagens de doentes em que o pH intragástrico se manteve acima de 4, durante um período mínimo de 8, 12 e 16 horas, respetivamente, foram de 76%, 54% e 24% com esomeprazol 20 mg. As percentagens correspondentes registadas com esomeprazol 40 mg foram de 97%, 92% e 56%.

Utilizando a AUC como parâmetro substituto da concentração plasmática, foi demonstrada uma relação entre a inibição da secreção ácida e a exposição.

Efeitos terapêuticos sobre a inibição ácida

A cura da esofagite de refluxo com esomeprazol 40 mg ocorre em aproximadamente 78% dos doentes após quatro semanas e em 93% após oito semanas.

Um tratamento de uma semana com esomeprazol 20 mg, 2 vezes por dia, e antibióticos apropriados resulta numa erradicação eficaz de *H. pylori* em cerca de 90% dos doentes.

Após um tratamento de erradicação durante uma semana, não é necessário utilizar uma monoterapia subsequente com fármacos antissecretores para obter uma cicatrização eficaz da úlcera e resolução da sintomatologia, nos casos de úlcera duodenal não complicada.

Num estudo clínico aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, doentes com úlcera péptica hemorrágica confirmada endoscopicamente, caracterizados como Forrest Ia, Ib, IIa ou IIb, (9%, 43%, 38% e 10% respetivamente) foram aleatorizados para receberem esomeprazol solução para perfusão (n=375) ou placebo (n=389). Após hemostase endoscópica, os doentes receberam ou 80 mg de esomeprazol como perfusão intravenosa durante 30 minutos, seguido de uma perfusão contínua de 8 mg por hora ou placebo durante 72

horas. Após o período inicial de 72 horas, todos os doentes receberam em modo aberto (open-label) esomeprazol por via oral 40 mg durante 27 dias para supressão do ácido. A ocorrência de recidiva hemorrágica nos primeiros 3 dias foi de 5,9% no grupo tratado com esomeprazol comparativamente a 10,3% para o grupo placebo. Após o dia 30 de tratamento, a ocorrência de recidivas hemorrágicas no grupo tratado com esomeprazol versus o grupo tratado com placebo foi de 7,7% versus 13,6%.

Durante o tratamento com medicamentos antissecretores, verifica-se um aumento dos níveis séricos de gastrina em resposta a uma diminuição da secreção ácida. Também a CgA aumenta devido à diminuição da acidez gástrica. O aumento do nível da CgA pode interferir na investigação analítica para tumores neuroendócrinos. Os relatórios da literatura indicam que o tratamento com inibidor da bomba de prótons deve ser parado pelo menos 5 dias antes das medições da CgA. Se a CgA e os níveis de gastrina não normalizarem após 5 dias, as medições devem ser repetidas 14 dias após o final do tratamento com esomeprazol.

Um aumento no número de células enterocromafins (ECL), possivelmente relacionado com o aumento dos níveis séricos de gastrina, foi observado em crianças e adultos durante o tratamento a longo prazo com esomeprazol. Consideraram-se os resultados como não tendo relevância clínica.

No decurso de um tratamento a longo prazo com fármacos antissecretores foi notificado um ligeiro aumento da frequência de quistos glandulares gástricos. Estas alterações são uma consequência fisiológica da marcada inibição da secreção ácida, são de carácter benigno e parecem ser reversíveis.

A acidez gástrica diminuída por quaisquer meios, incluindo os inibidores da bomba de prótons, aumenta as contagens gástricas de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com inibidores da bomba de prótons pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infeções gastrointestinais, tais como as por *Salmonella* e *Campylobacter* e, em doentes hospitalizados, também possivelmente por *Clostridium difficile*.

Em dois estudos em que a ranitidina foi o fármaco de referência ativo, o esomeprazol mostrou um efeito melhor na cicatrização de úlceras gástricas em doentes submetidos à terapêutica com AINEs, incluindo AINEs seletivos para a COX-2.

Eficácia Clínica

Em dois estudos em que a ranitidina foi o fármaco de referência ativo, esomeprazol mostrou um efeito melhor na cicatrização de úlceras gástricas em doentes submetidos à terapêutica com AINEs, incluindo AINEs seletivos para a COX-2.

Em dois estudos utilizando placebo como comparador, o esomeprazol mostrou um efeito melhor na prevenção de úlceras gástricas e duodenais em doentes submetidos à terapêutica com AINEs (com idade superior a 60 anos e/ou com antecedentes de úlceras), incluindo AINEs seletivos para a COX-2.

População pediátrica

Num estudo com doentes pediátricos com DRGE (<1 até 17 anos) que recebem tratamento de longa duração com IBPs, 61% das crianças desenvolveram em graus

menores hiperplasia de célula enterocromafim (ECL) sem significância clínica conhecida e sem o desenvolvimento de gastrite atrófica ou de tumores carcinóides.

Eficácia clínica

O esomeprazol 20 mg tem demonstrado que trata eficazmente a azia frequente em indivíduos que recebem uma dose a cada 24 horas durante 2 semanas. Em dois estudos piloto multicêntricos, randomizados, de dupla ocultação, controlados com placebo, 234 indivíduos com história recente de azia frequente, foram tratados com 20 mg de esomeprazol durante 4 semanas. Os sintomas associados ao refluxo ácido (como azia e regurgitação ácida) foram avaliados retrospectivamente durante um período de 24 horas. Em ambos os estudos, esomeprazol 20 mg foi significativamente melhor em comparação com o placebo, para o objetivo primário, a remissão da azia, definido como nenhum episódio de azia nos últimos 7 dias antes da consulta final (33,9%-41,6% vs. placebo 11,9-13,7%, $p < 0,001$). O objetivo secundário de remissão da azia, definido como nenhuma azia no cartão diário do doente durante 7 dias consecutivos, foi estatisticamente significativo tanto na semana 1 (10,0%-15,2% vs. placebo 0,9%-2,4%, $p = 0,014$, $p < 0,001$) como na semana 2 (25,2%-35,7% vs. placebo 3,4%-9,0%, $p < 0,001$).

Outros objetivos secundários apoiaram o objetivo primário, incluindo o alívio da azia na semana 1 e semana 2, a percentagem de dias de 24 horas sem azia na semana 1 e na semana 2, a pontuação média na escala de classificação da gravidade da azia na semana 1 e na semana 2 e o tempo até à remissão inicial e mantida da azia durante um período de 24 horas e durante a noite, em comparação com o placebo. Aproximadamente 78% dos indivíduos medicados com esomeprazol 20 mg notificaram a primeira remissão da azia na primeira semana de tratamento, em comparação com 52%-58% no caso do placebo. O tempo até à remissão mantida da azia, definida como a altura do primeiro registo de 7 dias consecutivos sem azia, foi significativamente mais curto no grupo do esomeprazol 20 mg (39,7%-48,7% no dia 14 vs. placebo 11,0%-20,2%). O tempo mediano para a remissão da azia noturna foi de 1 dia, estatisticamente significativo em comparação com o placebo num dos estudos ($p = 0,048$) e aproximando-se de um valor significativo no outro ($p = 0,069$). Cerca de 80% das noites foram livres de azia durante todos os períodos de tempo e 90% das noites foram livres de azia na semana 2 de cada ensaio, em comparação com 72,4-78,3% no caso do placebo. As avaliações da remissão da azia feita pelos investigadores foram consistentes com as avaliações feitas pelos indivíduos, mostrando diferenças estatisticamente significativas entre o esomeprazol (34,7%-41,8%), em comparação com o placebo (8,0%-11,4%). Os investigadores também concluíram que o esomeprazol é significativamente mais eficaz do que o placebo na resolução da regurgitação ácida (58,5%-63,6% vs. placebo 28,3%-37,4%) durante a avaliação da semana 2.

Após a Avaliação do Tratamento Geral (ATG) dos doentes na semana 2, 78,0-80,7% dos doentes que tomavam esomeprazol 20 mg, em comparação com 72,4-78,3% que tomavam placebo, notificaram a sua condição como tendo melhorado. A maioria destes, classificaram a importância desta mudança como Importante a Extremamente importante na realização das suas atividades diárias (79 - 86% na semana 2)

5.2. Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O esomeprazol é ácido-lábil, sendo administrado por via oral sob a forma de grânulos com revestimento entérico. A conversão in vivo no R-isómero é negligenciável. A absorção de esomeprazol é rápida, sendo os picos dos níveis plasmáticos atingidos cerca de 1 a 2 horas após a administração.

A biodisponibilidade absoluta é de 64% após administração de uma única dose de 40 mg e aumenta até 89% após administrações repetidas uma vez por dia. Para 20 mg de esomeprazol os valores correspondentes são, respetivamente, de 50% e 68%. A ingestão de alimentos atrasa e diminui a absorção de esomeprazol, no entanto, estes efeitos não têm influência significativa no efeito do esomeprazol na acidez intragástrica.

Distribuição

O volume de distribuição aparente em estado de equilíbrio, em indivíduos saudáveis, é de aproximadamente 0,22 l/kg de peso corporal. O esomeprazol apresenta uma ligação às proteínas plasmáticas de 97%.

Biotransformação

O esomeprazol é completamente metabolizado pelo sistema citocromo P450 (CYP). A maior parte do metabolismo do esomeprazol é dependente da CYP2C19 polimórfica, responsável pela formação dos metabolitos hidróxi- e desmetil de esomeprazol. A parte restante depende de outra isoforma específica, a CYP3A4, responsável pela formação da sulfona de esomeprazol, o principal metabolito no plasma.

Eliminação

Os parâmetros abaixo mencionados refletem, principalmente, a farmacocinética em indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional, ou seja, metabolizadores extensos. A depuração plasmática total é de aproximadamente 17 l/h após uma dose única e de aproximadamente 9 l/h após administrações repetidas. A semi-vida de eliminação plasmática é de aproximadamente 1,3 horas após administrações repetidas, uma vez por dia.

O esomeprazol é completamente eliminado do plasma entre as tomas, não se verificando tendência para acumulação durante a administração de uma dose diária. Os principais metabolitos do esomeprazol não exercem qualquer efeito sobre a secreção ácida gástrica. Quase 80% de uma dose oral de esomeprazol é excretada na urina sob a forma de metabolitos, sendo os restantes excretados nas fezes. Menos de 1% do fármaco original é detetado na urina.

Linearidade/não-linearidade

Estudou-se a farmacocinética do esomeprazol em doses até 40 mg duas vezes ao dia. A área sob a curva de concentração plasmática-tempo aumenta com administrações repetidas de esomeprazol. Este aumento é dose-dependente mas resulta numa maior área sob a curva do que a esperada se o aumento fosse apenas proporcional à dose. Esta dependência do tempo e da dose resulta de uma diminuição do metabolismo de primeira passagem e depuração sistémica, provavelmente atribuída a uma inibição da enzima CYP2C19 pelo esomeprazol e/ou o seu metabolito sulfona.

Populações especiais de doentes

Metabolizadores fracos

Cerca de $2,9 \pm 1,5\%$ da população não possui uma enzima CYP2C19 funcional, sendo denominados metabolizadores fracos. Nestes indivíduos, o metabolismo do esomeprazol é provavelmente catalisado sobretudo pela CYP3A4. Após administração de doses repetidas de 40 mg de esomeprazol, uma vez por dia, a área média sob a curva de concentração plasmática-tempo foi cerca de 100% maior nos fracos metabolizadores do que em indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensos). Observou-se um aumento do pico médio das concentrações plasmáticas de aproximadamente 60%. Estes dados não têm implicações na posologia do esomeprazol.

População idosa

O metabolismo de esomeprazol não é significativamente alterado em indivíduos idosos (71-80 anos de idade).

Género

Após uma única dose de 40 mg de esomeprazol área sob a curva da concentração plasmática tempo é aproximadamente 30% mais elevada nas mulheres em comparação com os homens.

Não se verifica qualquer diferença entre ambos os sexos após administrações repetidas uma vez por dia. Estes dados não têm implicações na posologia do esomeprazol.

Compromisso hepático

O metabolismo de esomeprazol em doentes com disfunção hepática ligeira a moderada pode diminuir. A taxa metabólica é reduzida em doentes com disfunção hepática grave, dando origem a uma duplicação da área sob a curva da concentração plasmática-tempo de esomeprazol. Como tal, não devem ser administradas, em doentes com insuficiência grave, doses superiores a 20 mg. O esomeprazol ou os seus principais metabolitos não apresentam qualquer tendência para acumulação durante a administração uma vez por dia.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos em doentes com insuficiência renal. Dado que o rim é responsável pela excreção dos metabolitos do esomeprazol, mas não pela eliminação do composto original, não é previsível que o metabolismo de esomeprazol sofra qualquer alteração em doentes com insuficiência renal.

População pediátrica

Adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e 18 anos

Após administrações repetidas de 20 e 40 mg de esomeprazol, a exposição total (AUC) e o tempo para se atingir a concentração plasmática máxima do fármaco (tmax) em adolescentes com idades compreendidas entre os 12 e 18 anos foi similar aos adultos, em ambas as dosagens de esomeprazol.

5.3. Dados de segurança pré-clínica

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico, toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. As reações adversas não observadas durante estudos clínicos, mas constatadas em

animais sujeitos a níveis de exposição similares aos níveis de exposição clínica, e com eventual relevância para a utilização clínica foram as seguintes:

Os estudos de carcinogenicidade realizados no rato com a mistura racémica demonstraram casos de hiperplasia das células ECL gástricas e carcinoides. Estes efeitos gástricos observados no rato resultam de uma hipergastrinemia pronunciada e mantida, secundária a uma diminuição da produção de ácido gástrico, e são observados no rato após um tratamento a longo prazo com inibidores da secreção ácida gástrica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Microgrânulos de sacarose e amido de milho
povidona K30
laurilsulfato de sódio
álcool polivinílico
macrogol 3000
carbonato de magnésio pesado
copolímero do ácido metacrílico etilacrilato (1:1)
talco
macrogol 6000
dióxido de titânio (E171)
polissorbato 80.

Cápsula:
dióxido de titânio (E171)
óxido de ferro vermelho (E172)
gelatina (E441).

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3. Prazo de validade

24 meses.
Prazo de validade após a primeira abertura do frasco: 3 meses a temperatura inferior a 25°C.

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar a temperatura inferior a 30° C.
Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.
Após a primeira abertura do frasco: conservar a temperatura inferior a 25°C.

6.5. Natureza e conteúdo do recipiente

Blisters de OPA/Alu/PVC-Alu.
Frascos de HDPE.

Embalagens contendo 14, 28 ou 56 cápsulas gastrorresistentes.

6.6. Precauções especiais de manuseamento

Administração através de tubo gástrico

Abra a cápsula, introduza o seu conteúdo numa seringa adequada e encha a seringa com cerca de 25 ml de água e aproximadamente 5 ml de ar. Para alguns tubos, é necessária uma dispersão em 50 ml de água para evitar que os grânulos entupam o tubo.

Agite imediatamente a seringa durante cerca de 2 minutos para dispersar os grânulos.

Segure na seringa com a ponta voltada para cima e verifique se a ponta não se encontra entupida pelos grânulos.

Acople a seringa ao tubo, mantendo a posição anterior.

Agite a seringa e volte-a com a ponta para baixo. Injete imediatamente 5-10 ml no tubo.

Inverta a seringa após a injeção, agitando (a seringa deve ser mantida com a ponta voltada para cima, para evitar o entupimento).

Volte a seringa para baixo e injete imediatamente outros 5-10 ml no tubo. Repita este procedimento até esvaziar a seringa.

Encha a seringa com 25 ml de água e 5 ml de ar, repetindo o passo 5, se necessário, para lavar qualquer sedimento deixado na seringa. Para alguns tubos é necessário 50 ml de água.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Farmacêutica, Lda.

Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, 10E - Taguspark

2740-255 Porto Salvo

Portugal

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Esomeprazol Kiddy 20 mg

5286422 – blister, 14 cápsulas gastrorresistentes

5286430 – blister, 28 cápsulas gastrorresistentes

5286448 – blister, 56 cápsulas gastrorresistentes

5286455 – frasco, 14 cápsulas gastrorresistentes

5286463 – frasco, 28 cápsulas gastrorresistentes

5286471 – frasco, 56 cápsulas gastrorresistentes

Esomeprazol Kiddy 40 mg

5286505 – blister, 14 cápsulas gastrorresistentes

5286513 – blister, 28 cápsulas gastrorresistentes

5286521 – blister, 56 cápsulas gastrorresistentes

5286539 – frasco, 14 cápsulas gastrorresistentes

5286547 – frasco, 28 cápsulas gastrorresistentes

5286554 – frasco, 56 cápsulas gastrorresistentes

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 16 de abril de 2010

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO