

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omeprazolo Pfizer 10 mg capsule rigide gastro-resistenti
Omeprazolo Pfizer 20 mg capsule rigide gastro-resistenti
Omeprazolo Pfizer 40 mg capsule rigide gastro-resistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Omeprazolo Pfizer 10 mg: una capsula contiene 10 mg di omeprazolo.
Omeprazolo Pfizer 20 mg: una capsula contiene 20 mg di omeprazolo.
Omeprazolo Pfizer 40 mg: una capsula contiene 40 mg di omeprazolo.

Eccipiente: Lattosio monoidrato.

Ogni capsula da 10 mg contiene 1 mg di lattosio monoidrato.

Ogni capsula da 20 mg contiene 2 mg di lattosio monoidrato.

Ogni capsula da 40 mg contiene 4 mg di lattosio monoidrato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastro-resistente

Omeprazolo Pfizer 10 mg:

Capsule rigide in gelatina, di colore rosa/rosa, di dimensione 3, con impresso, con inchiostro nero, "E" sul cappuccio rosa e "65" sul corpo rosa, riempite con granuli di colore bianco-biancastro e ricoperte da un rivestimento gastro-resistente.

Omeprazolo Pfizer 20 mg:

Capsule rigide in gelatina, di colore marrone rossastro/rosa, di dimensione 1, con impresso, con inchiostro nero, "E" sul cappuccio marrone rossastro e "67" sul corpo rosa, riempite con granuli di colore bianco-biancastro e ricoperte da un rivestimento gastro-resistente.

Omeprazolo Pfizer 40 mg:

Capsule rigide in gelatina, di colore marrone rossastro/marrone rossastro, di dimensione 0, con impresso, con inchiostro nero, "E" sul cappuccio marrone rossastro e "69" sul corpo marrone rossastro, riempite con granuli di colore bianco-biancastro e ricoperte da un rivestimento gastro-resistente.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le capsule di omeprazolo sono indicate per:

Adulti

- Trattamento delle ulcere duodenali
- Prevenzione delle ricadute delle ulcere duodenali
- Trattamento delle ulcere gastriche
- Prevenzione delle ricadute delle ulcere gastriche
- In combinazione con opportuni antibiotici, eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) nell'ulcera peptica
- Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali FANS-associate
- Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali FANS-associate in pazienti a rischio

- Trattamento delle esofagiti da reflusso
- Trattamento a lungo termine di pazienti con esofagiti da reflusso guarite
- Trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo sintomatica
- Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison

Uso pediatrico

Bambini al di sopra di 1 anno di età e peso ≥ 10 kg

- Trattamento delle esofagiti da reflusso
- Trattamento sintomatico dei bruciori di stomaco e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastro-esofageo

Bambini e adolescenti al di sopra dei 4 anni di età

- In combinazione con antibiotici, nel trattamento dell'ulcera duodenale causata da *H. pylori*

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia negli adulti

Trattamento delle ulcere duodenali

La dose raccomandata in pazienti con un'ulcera duodenale attiva è 20 mg di omeprazolo una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti, la guarigione avviene entro due settimane. Nei pazienti che non sono completamente guariti dopo il trattamento iniziale, la guarigione solitamente avviene nel corso di un ulteriore periodo di trattamento di due settimane. Nei pazienti con ulcere duodenali che rispondono poco al trattamento, si raccomandano 40 mg di omeprazolo una volta al giorno e solitamente la guarigione avviene entro quattro settimane.

Prevenzione delle ricadute delle ulcere duodenali

Per la prevenzione della ricaduta dell'ulcera duodenale in pazienti *H. pylori*-negativi o nei quali l'eradicazione dell'*H. pylori* non è possibile, la dose raccomandata è 20 mg di omeprazolo una volta al giorno. In alcuni pazienti, può essere sufficiente una dose giornaliera di 10 mg. In caso di insuccesso della terapia, la dose può essere aumentata fino a 40 mg.

Trattamento delle ulcere gastriche

La dose raccomandata è 20 mg di omeprazolo una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti, la guarigione avviene entro quattro settimane. Nei pazienti che non sono completamente guariti dopo il trattamento iniziale, la guarigione solitamente avviene nel corso di un ulteriore periodo di trattamento di quattro settimane. Nei pazienti con ulcere duodenali che rispondono poco al trattamento, si raccomandano 40 mg di omeprazolo una volta al giorno e solitamente la guarigione avviene entro otto settimane.

Prevenzione delle ricadute delle ulcere gastriche

Per la prevenzione della ricaduta in pazienti con ulcera gastrica che risponde poco al trattamento, la dose raccomandata è 20 mg di omeprazolo una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata fino a 40 mg di omeprazolo una volta al giorno.

*Eradicazione dell'*H. pylori* nell'ulcera peptica*

Per l'eradicazione dell'*H. pylori*, la scelta dell'antibiotico deve tenere in considerazione la tolleranza al medicinale del singolo paziente, e deve essere effettuata in accordo con le linee guida nazionali, regionali e locali sui profili di resistenza e sul trattamento.

- omeprazolo 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicillina 1.000 mg, ogni due giorni per una settimana, o
- omeprazolo 20 mg + claritromicina 250 mg (in alternativa 500 mg) + metronidazolo 400 mg (o 500 mg o tinidazolo 500 mg), ogni due giorni per una settimana, o
- omeprazolo 40 mg una volta al giorno con amoxicillina 500 mg e metronidazolo 400 mg (o 500 mg, o

tinidazolo 500 mg), entrambi per tre volte al giorno per una settimana.

In ogni regime, qualora il paziente sia ancora *H. pylori*-positivo, è possibile ripetere la terapia.

Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali FANS-associate

Per il trattamento delle ulcere gastriche e duodenali FANS-associate, la dose raccomandata è 20 mg di omeprazolo una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti, la guarigione avviene entro quattro settimane. Nei pazienti che non sono completamente guariti dopo il trattamento iniziale, la guarigione solitamente avviene nel corso di un ulteriore periodo di trattamento di quattro settimane.

Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali FANS-associate in pazienti a rischio

Per la prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali FANS-associate in pazienti a rischio (età > 60 anni, storia di precedenti ulcere gastriche e duodenali, storia di precedenti sanguinamenti del tratto gastro-intestinale superiore), la dose raccomandata è 20 mg di omeprazolo una volta al giorno.

Trattamento delle esofagiti da reflusso

La dose raccomandata è 20 mg di omeprazolo una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti, la guarigione avviene entro quattro settimane. Nei pazienti che non sono completamente guariti dopo il trattamento iniziale, la guarigione solitamente avviene nel corso di un ulteriore periodo di trattamento di quattro settimane.

Nei pazienti con esofagite grave, si raccomandano 40 mg di omeprazolo una volta al giorno e la guarigione avviene solitamente entro otto settimane.

Trattamento a lungo termine di pazienti con esofagiti da reflusso guarite

Per il trattamento a lungo termine di pazienti con esofagiti da reflusso guarite, la dose raccomandata è 10 mg di omeprazolo una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata fino a 20-40 mg di omeprazolo una volta al giorno.

Trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo sintomatico

La dose raccomandata è 20 mg di omeprazolo al giorno. I pazienti possono rispondere in modo adeguato a 10 mg al giorno, e va pertanto considerato l'aggiustamento individuale della dose.

Se non viene raggiunto il controllo dei sintomi dopo quattro settimane di trattamento con 20 mg di omeprazolo al giorno, si raccomandano ulteriori indagini.

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison

Nei pazienti con la sindrome di Zollinger-Ellison, la dose deve essere aggiustata individualmente e il trattamento continuato fino a quando sia clinicamente indicato. La dose iniziale raccomandata è 60 mg di omeprazolo al giorno. Tutti i pazienti con patologia grave e risposta inadeguata ad altre terapie sono stati controllati in modo efficace, e più del 90% dei pazienti ha mantenuto dosi di 20-120 mg di omeprazolo al giorno. Quando la dose è superiore a 80 mg di omeprazolo al giorno, questa deve essere suddivisa e somministrata due volte al giorno.

Posologia nei bambini

Bambini al di sopra di 1 anno di età e peso ≥ 10 kg

Trattamento dell'esofagite da reflusso

Trattamento sintomatico dei bruciori di stomaco e del rigurgito acido nel reflusso gastro-esofageo

Le raccomandazioni sulla posologia sono le seguenti:

Età	Peso	Posologia
≥ 1 anno di età	10-20 kg	10 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 20 mg una volta al giorno, se necessario.
≥ 2 anni di età	> 20 kg	20 mg una volta al giorno. La dose può essere aumentata fino a 40 mg una volta al giorno, se necessario.

Esofagite da reflusso: la durata del trattamento è 4-8 settimane.

Trattamento sintomatico dei bruciori di stomaco e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastro-esofageo: la durata del trattamento è 2-4 settimane. Se il controllo dei sintomi non è stato raggiunto dopo 2-4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori indagini.

Bambini e adolescenti al di sopra dei 4 anni di età

Trattamento dell'ulcera duodenale causata da H. pylori

Nella scelta di una opportuna terapia combinata, occorre considerare le linee guida ufficiali nazionali, regionali e locali sulla resistenza batterica, sulla durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma a volte fino a 14 giorni), e sull'utilizzo adeguato degli agenti antibatterici.

Il trattamento deve essere supervisionato da uno specialista.

Le raccomandazioni sulla posologia sono le seguenti:

Peso	Posologia
15-30 kg	In combinazione con due antibiotici: omeprazolo 10 mg, amoxicillina 25 mg/kg di peso corporeo e claritromicina 7,5 mg/kg di peso corporeo sono somministrati tutti insieme, due volte al giorno, per una settimana.
31-40 kg	In combinazione con due antibiotici: omeprazolo 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg di peso corporeo sono tutti somministrati due volte al giorno, per una settimana.
> 40 kg	In combinazione con due antibiotici: omeprazolo 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg sono tutti somministrati due volte al giorno, per una settimana.

Popolazioni particolari

Funzionalità renale compromessa

Non è necessario l'aggiustamento della dose in pazienti con funzionalità renale compromessa (vedere paragrafo 5.2).

Funzionalità epatica compromessa

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa, può essere sufficiente una dose giornaliera di 10-20 mg (vedere paragrafo 5.2).

Anziani(> 65 anni di età)

Non è necessario l'aggiustamento della dose negli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Modo di somministrazione

Si raccomanda di prendere le capsule di omeprazolo al mattino, preferibilmente a stomaco vuoto, deglutendole intere con mezzo bicchiere d'acqua. Le capsule non devono essere masticate o schiacciate.

Per i pazienti con difficoltà di deglutizione e per i bambini che possono bere o ingoiare cibi semi-solidi

I pazienti possono aprire la capsula e deglutirne il contenuto con mezzo bicchiere d'acqua oppure dopo averlo mescolato in un fluido leggermente acido, come un succo di frutta o un succo di mela, o in acqua non-carbonata. I pazienti devono essere informati che la dispersione deve essere effettuata immediatamente (o entro 30 minuti) e sempre mescolata subito prima di essere bevuta, e risciacquata con mezzo bicchiere d'acqua.

In alternativa, i pazienti possono succhiare la capsula e deglutire i granuli con mezzo bicchiere d'acqua. I granuli entero-rivestiti non devono essere masticati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità all'omeprazolo, a benzimidazoli sostituiti o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

L'omeprazolo, come gli altri inibitori di pompa protonica (IPP), non deve essere utilizzato in concomitanza con nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di qualunque sintomo di allarme (ad es. una significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e qualora si sospetti o sia presente un'ulcera gastrica, prima di iniziare il trattamento con l'omeprazolo è necessario escludere la possibilità di una natura maligna dell'ulcera, poiché il trattamento potrebbe alleviarne i sintomi e ritardarne la diagnosi.

La co-somministrazione di atazanavir e inibitori della pompa acida non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Laddove la co-somministrazione di atazanavir e inibitori della pompa acida sia ritenuta inevitabile, si consiglia un attento monitoraggio clinico (ad es. della carica virale) in combinazione con un aumento della dose di atazanavir fino a 400 mg con 100 mg di ritonavir; non si devono superare i 20 mg di omeprazolo.

L'omeprazolo, come tutti i medicinali acido-bloccanti, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa della ipo- o a-cloridria. Questo va tenuto in considerazione in pazienti con riserve corporee ridotte, o fattori di rischio per il ridotto assorbimento, di vitamina B12 in terapie a lungo termine.

L'omeprazolo è un CYP2C19-inibitore. Quando si inizia o termina un trattamento con omeprazolo, si deve considerare la potenziale interazione con i medicinali metabolizzati da CYP2C19. E' stata osservata una interazione tra clopidogrel e omeprazolo (vedere paragrafo 4.5). L'importanza clinica di questa interazione è incerta. Come precauzione, si sconsiglia l'uso concomitante di omeprazolo e clopidogrel.

Alcuni bambini con patologia cronica possono richiedere il trattamento a lungo termine, benché questo non sia raccomandato.

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

Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica come omeprazolo, 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 all'inizio e periodicamente nei pazienti in trattamento con PPI per un periodo prolungato o in terapia con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesiemia (ad esempio diuretici).

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), potrebbero causare un lieve aumento di rischio di fratture dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio conosciuti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica potrebbero aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento potrebbe essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Come in tutti i trattamenti a lungo termine, soprattutto se più lunghi di un anno, i pazienti devono essere tenuti sotto sorveglianza regolare.

Questo medicinale contiene lattosio. Pertanto, pazienti con problemi ereditari rari di intolleranza al galattosio, carenza di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono prendere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Effetti dell'omeprazolo sulla farmacocinetica di altri principi attivi

Principi attivi con assorbimento dipendente dal pH

L'acidità gastrica ridotta durante il trattamento con omeprazolo potrebbe aumentare o ridurre l'assorbimento di principi attivi che hanno assorbimento dipendente dal pH gastrico.

Nelfinavir, atazanavir

I livelli plasmatici di nelfinavir e atazanavir sono ridotti in caso di co-somministrazione con omeprazolo.

La somministrazione concomitante di omeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) ha ridotto l'esposizione media al nelfinavir del 40% circa e quella del metabolita farmacologicamente attivo M8 del 75-90% circa. L'interazione può riguardare anche l'inibizione di CYP2C19.

La somministrazione concomitante di omeprazolo e atazanavir è controindicata (vedere paragrafo 4.4). La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) e atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani è risultata in una riduzione del 75% dell'esposizione all'atazanavir. L'aumento della dose di atazanavir fino a 400 mg non ha compensato l'impatto dell'omeprazolo sull'esposizione a atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) con atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a volontari sani è risultata in una riduzione approssimativamente del 30% dell'esposizione a atazanavir rispetto a atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno.

Digossina

Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg al giorno) e digossina in soggetti sani ha aumentato la biodisponibilità della digossina del 10%. La tossicità della digossina è stata segnalata raramente. Tuttavia, occorre usare cautela, quando si somministrano alte dosi di omeprazolo a pazienti anziani. Il monitoraggio terapeutico del medicinale digossina deve essere quindi rinforzato.

Clopidogrel

In uno studio clinico incrociato, clopidogrel (dose di carico da 300 mg seguita da 75 mg/die), da solo e in associazione con omeprazolo (80 mg dati nello stesso momento del clopidogrel), è stato somministrato per 5 giorni. L'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel è stata ridotta del 46% (Giorno 1) e del 42% (Giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo sono stati somministrati insieme. L'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IAP) è stata ridotta del 47% (24 ore) e del 30% (Giorno 5), quando clopidogrel e omeprazolo sono stati somministrati insieme. In un altro studio, è stato mostrato che la somministrazione di clopidogrel e omeprazolo in momenti diversi non ne previene l'interazione, che è probabilmente da ricondurre all'effetto inibitorio dell'omeprazolo su CYP2C19. Sono stati riportati dati incoerenti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di questa interazione PK/PD sugli eventi cardiovascolari maggiori.

Altri principi attivi

L'assorbimento di posaconazolo, erlotinib, ketoconazolo e itraconazolo viene significativamente ridotto, pertanto l'efficacia clinica può esserne compromessa. Nel caso di posaconazolo e erlotinib, l'uso concomitante deve essere evitato.

Principi attivi metabolizzati da CYP2C19

L'omeprazolo è un inibitore moderato di CYP2C19, il principale enzima che metabolizza l'omeprazolo. Pertanto, il metabolismo che avviene in contemporanea a quello di principi attivi metabolizzati a loro volta da CYP2C19, può essere ridotto e l'esposizione sistemica a queste sostanze aumentata. Esempi di tali medicinali sono R-warfarin e altri antagonisti della vitamina K, cilostazolo, diazepam e fenitoina.

Cilostazolo

L'omeprazolo, somministrato in dosi da 40 mg a soggetti sani in uno studio incrociato, ha aumentato le C_{max}

e AUC del cilostazolo del 18% e 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e del 69% rispettivamente.

Fenitoina

Si raccomanda il monitoraggio della concentrazione plasmatica della fenitoina durante le prime due settimane dall'inizio del trattamento con omeprazolo e, se viene effettuato un aggiustamento della dose di fenitoina, il monitoraggio ed un ulteriore aggiustamento della dose devono essere fatti al termine del trattamento con omeprazolo.

Meccanismo sconosciuto

Saquinavir

La somministrazione concomitante di omeprazolo e saquinavir/ritonavir è risultata in un aumento dei livelli plasmatici fino approssimativamente al 70% per il saquinavir, associati ad una buona tollerabilità, nei pazienti HIV-infetti.

Tacrolimus

È stato segnalato che la somministrazione concomitante di omeprazolo aumenti i livelli sierici di tacrolimus. Deve essere effettuato un monitoraggio rinforzato delle concentrazioni del tacrolimus, così come della funzione renale (clearance della creatinina), e, se necessario, l'aggiustamento della dose di tacrolimus.

Effetti di altri principi attivi sulla farmacocinetica dell'omeprazolo

Inibitori del CYP2C19 e/o del CYP3A4

Poiché l'omeprazolo viene metabolizzato sia da CYP2C19 che da CYP3A4, i principi attivi noti per essere inibitori di CYP2C19 o CYP3A4 (come claritromicina e voriconazolo) possono portare all'aumento dei livelli sierici di omeprazolo a causa della riduzione della velocità di metabolismo dell'omeprazolo. Il trattamento concomitante con voriconazolo è risultato in un aumento pari a più del doppio dell'esposizione all'omeprazolo. Poiché alte dosi di omeprazolo sono state ben tollerate, non è generalmente richiesto l'aggiustamento della dose di omeprazolo. Tuttavia, occorre valutare se aggiustare la dose nei pazienti con compromissione epatica grave e nel caso in cui sia indicato il trattamento a lungo termine.

Induttori di CYP2C19 e/o CYP3A4

I principi attivi noti per essere induttori di CYP2C19 o di CYP3A4 o di entrambi (come rifampicina e l'Erba di San Giovanni) possono portare alla riduzione dei livelli sierici di omeprazolo a causa dell'aumento della velocità di metabolismo dell'omeprazolo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

I risultati di tre studi epidemiologici prospettici (più di 1000 soggetti esposti) indicano che non vi sono eventi avversi dell'omeprazolo sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. L'omeprazolo può essere utilizzato durante la gravidanza.

L'omeprazolo viene escreto nel latte materno, ma è improbabile che abbia influenza sul bambino alle dosi terapeutiche utilizzate.

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

È improbabile che l'omeprazolo influenzi la capacità di guidare veicoli e l'uso di macchinari. Possono verificarsi reazioni avverse al medicinale, quali capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). Se ciò dovesse verificarsi, i pazienti non devono guidare o utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Gli effetti indesiderati più comuni (1-10% dei pazienti) sono cefalea, dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza e nausea/vomito.

I seguenti effetti indesiderati sono stati identificati o sospettati sia durante il programma della sperimentazione clinica sia durante il periodo successivo alla commercializzazione. Nessuno di essi è risultato dose-correlato. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate sulla base della frequenza e della classificazione per sistemi e organi (System Organ Classes, SOC). Le categorie di frequenza sono definite in accordo con la seguente convenzione: Molto comuni ($\geq 1/10$), Comuni (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), Non comuni (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Rare (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Molto rare ($< 1/10.000$), Non note (non possono essere stimate dai dati disponibili).

SOC/frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Rare:	Leucopenia, trombocitopenia
Molto rare:	Agranulocitosi, pancitopenia
Patologie del sistema immunitario	
Rare:	Reazioni di ipersensibilità, ad es. febbre, angioedema e reazioni/shock anafilattiche/o
Patologie del metabolismo e della nutrizione	
Rare:	Iponatriemia
Non nota:	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego)
Disturbi psichiatrici	
Non comuni:	Insomnia
Rare:	Agitazione, confusione, depressione
Molto rare:	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	
Comuni:	Cefalea
Non comuni:	Capogiri, parestesia, sonnolenza
Rare:	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	
Rare:	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comuni:	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Rare:	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	
Comuni:	Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito
Rare:	Secchezza della bocca, stomatite, candidiasi gastrointestinale
Patologie epatobiliari	
Non comuni:	Aumento degli enzimi epatici
Rare:	Epatite con o senza ittero
Molto rare:	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con preesistente patologia epatica
Patologie della pelle e del tessuto sottocutaneo	
Non comuni:	Dermatite, prurito, rash, orticaria
Rare:	Alopecia, fotosensibilità
Molto rare:	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (NET)
Patologie muscoloscheletriche e del tessuto connettivo	
Non comuni:	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4)
Rare:	Artralgia, mialgia
Molto rare:	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	
Rare:	Nefrite interstiziale
Patologie del sistema riproduttivo e del petto	

Molto rare:	Ginecomastia
Patologie generali e condizioni del sito di somministrazione	
Non comuni:	Malessere, edema periferico
Rare:	Aumento della sudorazione

Popolazione pediatrica

La sicurezza dell'omeprazolo è stata valutata su un totale di 310 bambini di età compresa tra 0 e 16 anni con patologie acido-correlate. Vi sono dati limitati sulla sicurezza a lungo termine ottenuti da 46 bambini che hanno ricevuto la terapia di mantenimento con omeprazolo fino a 749 giorni durante uno studio clinico per l'esofagite erosiva grave. Il profilo degli eventi avversi è stato generalmente lo stesso di quello degli adulti nel trattamento a breve, così come in quello a lungo, termine. Non vi sono dati a lungo termine relativi agli effetti del trattamento con omeprazolo su pubertà e crescita.

4.9 Sovradosaggio

Le informazioni relative agli effetti del sovradosaggio di omeprazolo nell'uomo sono limitate. Nella letteratura, sono state descritte dosi fino a 560 mg, e sono state ricevute segnalazioni occasionali, quando singole dosi orali hanno raggiunto fino a 2.400 mg di omeprazolo (120 volte la dose clinica solitamente raccomandata). Sono stati riportati nausea, vomito, capogiro, dolore addominale, diarrea e cefalea. In casi singoli, sono stati descritti anche apatia, depressione e confusione.

I sintomi descritti sono stati transitori, e non sono stati riportati esiti seri. La velocità di eliminazione è risultata invariata (cinetica di primo ordine) con dosi aumentate. Se necessario, il trattamento è di tipo sintomatico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per il trattamento dell'ulcera peptica e della malattia da reflusso gastroesofageo, Inibitori della pompa acida; codice ATC: A02B C01.

Meccanismo d'azione

L'omeprazolo, una miscela racemica di due enantiomeri, riduce la secrezione gastrica mediante un meccanismo d'azione altamente mirato. E' un inibitore della pompa acida sulle cellule parietali. Agisce rapidamente e permette il controllo attraverso l'inibizione reversibile della secrezione acida gastrica con una singola somministrazione giornaliera.

L'omeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente altamente acido dei canalicoli intracellulari all'interno della cellula parietale, dove inibisce l'enzima $H^+ K^+$ -ATPasi – la pompa acida. Questo effetto sul passaggio finale del processo di formazione dell'acido gastrico è dose-dipendente e permette un'inibizione altamente efficace della secrezione acida sia basale che stimolata, indipendentemente dallo stimolo.

Effetti farmacodinamici

Tutti gli effetti farmacodinamici osservati possono essere spiegati dall'effetto dell'omeprazolo sulla secrezione acida.

Effetto sulla secrezione acida gastrica

Una dose orale di omeprazolo una volta al giorno determina l'inibizione rapida ed efficace della secrezione acida gastrica durante il giorno e la notte, con l'effetto massimo raggiunto entro 4 giorni di trattamento. Con 20 mg di omeprazolo, si mantiene quindi una riduzione media di almeno l'80% dell'acidità intragastrica delle 24 ore nei pazienti con ulcera duodenale, con una riduzione media del picco di produzione acida a seguito di stimolazione con pentagastrina, che è di circa il 70% dopo 24 ore dalla somministrazione.

La somministrazione orale di 20 mg di omeprazolo mantiene un pH intragastrico ≥ 3 per un periodo medio di

17 ore nell'arco delle 24 ore, nei pazienti con ulcera duodenale.

Come conseguenza della riduzione di secrezione acida e acidità intragastrica, l'omeprazolo riduce/normalizza in modo dose-dipendente l'esposizione acida dell'esofago nei pazienti con la malattia da reflusso gastro-esofageo. L'inibizione della secrezione acida è correlata all'area sotto la curva (AUC) della concentrazione plasmatica-tempo dell'omeprazolo e non alla concentrazione plasmatica che si ha in un dato tempo.

Non è stata osservata tachifilassi durante il trattamento con omeprazolo.

*Effetto sull'*H. pylori**

L'*H. pylori* è associato all'ulcera peptica, incluse le ulcere duodenali e gastriche. L'*H. pylori* è un fattore maggiore per lo sviluppo della gastrite. L'*H. pylori*, insieme all'acido gastrico, sono fattori maggiori per lo sviluppo dell'ulcera peptica. L'*H. pylori* è un fattore maggiore per lo sviluppo della gastrite atrofica, associata con l'aumento del rischio di sviluppare cancro gastrico.

L'eradicazione dell'*H. pylori* con omeprazolo e antimicrobici è associata ad alti tassi di guarigione e remissione a lungo termine dell'ulcera peptica.

Le terapie doppie sono state testate e sono risultate meno efficaci rispetto alle terapie triple. Tuttavia, queste potrebbero essere prese in considerazione nei casi in cui l'ipersensibilità nota precluda l'uso di qualsiasi combinazione tripla.

Altri effetti correlati all'inibizione acida

Durante il trattamento a lungo termine, sono state segnalate cisti ghiandolari gastriche con una frequenza leggermente maggiore. Questi cambiamenti sono la conseguenza fisiologica di una pronunciata inibizione della secrezione acida, sono benigni e sembrano essere reversibili.

L'acidità gastrica ridotta dovuta a qualsiasi motivo, inclusi gli inibitori di pompa acida, aumenta la conta gastrica dei batteri normalmente presenti nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con medicinali che riducono l'acidità può portare ad un lieve aumento del rischio di infezioni gastrointestinali, come quelle da *Salmonella* e *Campylobacter*.

Uso pediatrico

In uno studio non controllato nei bambini (da 1 a 16 anni di età) con esofagite da reflusso severa, l'omeprazolo a dosi da 0,7 a 1,4 mg/kg ha aumentato il livello dell'esofagite nel 90% dei casi e ridotto significativamente i sintomi del reflusso. In uno studio a singolo cieco, i bambini di 0-24 mesi di età con malattia da reflusso gastro-esofageo clinicamente diagnosticato sono stati trattati con 0,5, 1,0 o 1,5 mg di omeprazolo/kg. La frequenza degli episodi di vomito/rigurgito è diminuita del 50% dopo 8 settimane di trattamento indipendentemente dalla dose.

*Eradicazione dell'*H. pylori* nei bambini*

Uno studio clinico in doppio cieco randomizzato (studio Héliot) ha portato alla conclusione che l'omeprazolo, in combinazione con due antibiotici (amoxicillina e claritromicina), era sicuro ed efficace nel trattamento dell'infezione da *H. pylori* nei bambini di 4 anni di età o più, che soffrono di gastrite: tasso di eradicazione dell'*H. pylori*: 74,2% (23/31 pazienti) con omeprazolo + amoxicillina + claritromicina rispetto al 9,4% (3/32 pazienti) con amoxicillina + claritromicina. Tuttavia, non c'è stata la prova di alcun beneficio clinico relativamente ai sintomi della dispepsia. Questo studio non fornisce alcuna informazione sui bambini al di sotto dei 4 anni di età.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Omeprazolo e omeprazolo magnesio sono acido-labili e vengono pertanto somministrati oralmente come granuli entero-rivestiti in capsule o compresse.

L'assorbimento dell'omeprazolo è rapido, con livelli plasmatici di picco dopo circa 1-2 ore dopo la dose.

L'assorbimento dell'omeprazolo avviene nell'intestino tenue ed è solitamente completato entro 3-6 ore.

L'assunzione concomitante di cibo non influenza la biodisponibilità. La disponibilità sistemica (biodisponibilità) dopo una dose orale singola di omeprazolo è approssimativamente del 40%. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute, la biodisponibilità aumenta fino al 60%.

Distribuzione

Il volume di distribuzione apparente nei soggetti sani è approssimativamente di 0,3 l/kg di peso corporeo. L'omeprazolo è al 97% legato alle proteine plasmatiche.

Metabolismo

L'omeprazolo viene completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del suo metabolismo dipende dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione dell'idrossiomeprazolo, il principale metabolita nel plasma. La parte rimanente dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione dell'omeprazolo sulfone. In conseguenza dell'elevata affinità dell'omeprazolo a CYP2C19, si hanno potenziali inibizione competitiva e interazioni metaboliche farmaco-farmaco con gli altri substrati del CYP2C19. Tuttavia, a causa della bassa affinità al CYP3A4, l'omeprazolo non ha alcun potenziale nell'inibire il metabolismo di altri substrati del CYP3A4. Inoltre, l'omeprazolo non ha effetti inibitori sui principali enzimi CYP.

Circa il 3% della popolazione caucasica e il 15-20% delle popolazioni asiatiche non hanno un enzima CYP2C19 funzionale e sono detti metabolizzatori lenti. In questi individui, il metabolismo di omeprazolo è probabilmente catalizzato soprattutto dal CYP3A4. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute di 20 mg di omeprazolo, la AUC media è risultata da 5 a 10 volte superiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti aventi un enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori veloci). Inoltre, le concentrazioni plasmatiche medie di picco sono state superiori, da 3 a 5 volte. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia dell'omeprazolo.

Escrezione

L'emivita di eliminazione plasmatica dell'omeprazolo è solitamente inferiore ad un'ora, sia dopo una dose orale singola che dopo somministrazioni giornaliere ripetute. L'omeprazolo viene completamente eliminato dal plasma tra una dose e l'altra e non tende ad accumularsi quando somministrato una volta al giorno. Quasi l'80% di una dose orale di omeprazolo viene escreto sotto forma di metaboliti nelle urine, il resto nelle feci, provenienti principalmente dalla secrezione biliare.

L'AUC di omeprazolo aumenta con la somministrazione ripetuta. Questo aumento è dose-dipendente e ciò risulta in una relazione non lineare dose-AUC dopo somministrazioni ripetute. Questa tempo- e dose-dipendenza è dovuta ad una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica, probabilmente causate da una inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte dell'omeprazolo e/o dei suoi metaboliti (ad es. il sulfone).

Non è stato identificato alcun metabolita con effetto sulla secrezione acida gastrica.

Popolazioni particolari

Funzione epatica compromessa

Il metabolismo dell'omeprazolo in pazienti con disfunzione epatica è compromesso, con conseguente aumento dell'AUC. L'omeprazolo non ha mostrato alcuna tendenza ad accumularsi dopo una unica somministrazione giornaliera.

Funzione renale compromessa

La farmacocinetica dell'omeprazolo, incluse la biodisponibilità e la velocità di eliminazione, è immutata nei pazienti con funzionalità renale ridotta.

Anziani

La velocità del metabolismo dell'omeprazolo è in parte ridotta nei soggetti anziani (75-79 anni di età).

Pazienti pediatrici

Durante il trattamento alle dosi raccomandate di bambini a partire da 1 anno di età, sono state raggiunte concentrazioni plasmatiche simili rispetto agli adulti. Nei bambini al di sotto dei 6 mesi, la clearance dell'omeprazolo è bassa a causa della minore capacità di metabolizzare l'omeprazolo.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi della durata pari all'intera vita nei ratti trattati con omeprazolo, sono stati osservati iperplasia delle cellule gastriche simil-enterocromaffini (ECL) e carcinoidi. Queste modifiche sono il risultato della ipergastrinemia prolungata secondaria all'inibizione acida. Osservazioni simili sono state fatte dopo il trattamento con antagonisti dei recettori H₂, inibitori di pompa acida e dopo fundectomia parziale. Pertanto, questi cambiamenti non sono un effetto diretto di alcun principio attivo particolare.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto delle capsule:

Lattosio monoidrato

Sodio laurilsolfato

Cellulosa, microcristallina (E460)

Idrossipropilcellulosa (E463)

Mannitolo (E421)

Disodio idrogeno fosfato diidrato (E339)

Ipromellosa (E464)

Trietil citrato (E1505)

Talco (E553b)

Acido metacrilico: etile acrilato copolimero (1:1)

Glicerolo monostearato 40-55

Polisorbato 80 (E433)

Titanio diossido (E171)

Rivestimento delle capsule:

Ferro ossido rosso (E172)

Titanio diossido (E171)

Gelatina

Sodio laurilsulfato

Inchiostro per la stampa:

Shellac (E904)

Glicole propilenico (E1520)

Ferro ossido nero (E172)

Idrossido di potassio (E525)

6.2 Incompatibilità

Non applicabile.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura inferiore a 30°C.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Le capsule di Omeprazolo Pfizer sono disponibili in confezioni in blister di PVC/Poliamide/Alluminio/PVC/Carta/Poliestere/Alluminio e in falconi in HDPE.

Confezioni in blister in PVC/Poliamide/Alluminio/PVC/Carta/Poliestere/Alluminio:

Omeprazolo Pfizer 10 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 e 500 capsule.

Omeprazolo Pfizer 20 mg: 1, 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 250, 500 e 1000 capsule.

Omeprazolo Pfizer 40 mg: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 98, 100 e 500 capsule.

Flaconi in HDPE con tappo in polipropilene contenente all'interno gel di silice come essiccante:

Omeprazolo Pfizer 10 mg, 20 mg e 40 mg: 14, 28, 50 e 500 capsule.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Pfizer Italia S.r.l.
Via Isonzo, 71
04100 - Latina

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

AIC n. 041384013/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 7 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384025/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 14 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384037/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 15 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384049/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 28 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384052/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 30 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384064/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 50 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384076/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 56 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384088/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 60 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384090/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 98 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384102/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 100 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384114/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 500 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384126/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 1 capsula in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384138/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 7 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384140/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 14 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384153/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 15 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384165/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 28 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384177/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 30 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384189/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 50 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384191/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 56 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384203/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 60 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384215/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 90 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384227/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 98 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384239/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 100 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384241/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 250 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384254/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 500 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384266/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 1000 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384278/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 7 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384280/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 14 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384292/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 15 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL

AIC n. 041384304/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 28 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384316/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 30 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384328/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 50 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384330/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 56 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384342/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 60 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384355/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 98 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384367/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 100 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384379/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 500 capsule in blister PVC/PA/AL/CA/AL
AIC n. 041384381/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 14 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384393/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 28 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384405/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 50 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384417/M - "10 mg capsule rigide gastro-resistenti" 500 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384429/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 14 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384431/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 28 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384443/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 50 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384456/M - "20 mg capsule rigide gastro-resistenti" 500 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384468/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 14 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384470/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 28 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384482/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 50 capsule in flacone HDPE
AIC n. 041384494/M - "40 mg capsule rigide gastro-resistenti" 500 capsule in flacone HDPE

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 20/06/2012

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

08/2012