RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omeprazolo Mylan Generics Italia 40 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino di polvere contiene 42,5 mg di omeprazolo sodico pari a 40 mg di omeprazolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione.
Polvere liofilizzata bianca.

4 INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Omeprazolo Mylan Generics Italia per uso endovenoso è indicato come alternativa terapeutica a quella orale per le seguenti indicazioni:

Adulti
• Trattamento delle ulcere duodenali
• Prevenzione delle recidive di ulcere duodenali
• Trattamento delle ulcere gastriche
• Prevenzione delle recidive di ulcere gastriche
• Eradicazione di Helicobacter pylori (H. pylori) nell'ulcera peptica, in associazione a terapia antibiotica appropriata
• Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di FANS
• Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di FANS in pazienti a rischio
• Trattamento dell'esofagite da reflusso
• Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite da reflusso cicatrizzata
• Trattamento della malattia sintomatica da reflusso gastro-esofageo
• Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Terapia alternativa a quella orale
Omeprazolo Mylan Generics Italia 40 mg per uso endovenoso una volta al giorno è raccomandato nei pazienti per i quali la terapia orale risulta inappropriata. In pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison la dose iniziale raccomandata di Omeprazolo Mylan Generics Italia somministrata per via endovenosa è 60 mg al giorno. Può essere necessaria una dose giornaliera più elevata, che deve essere determinata su base individuale. Se è maggiore di 60 mg/die, la dose giornaliera deve essere suddivisa in due somministrazioni.
Omeprazolo Mylan Generics Italia deve essere somministrato attraverso un'infusione endovenosa della durata di 20-30 minuti.
Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto medicinale prima della sua somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Popolazioni speciali

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Pazienti con compromissione della funzionalità renale
Non è necessario un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione della funzionalità epatica
In pazienti con compromissione della funzionalità epatica può essere sufficiente una dose giornaliera di 10 - 20 mg (vedere paragrafo 5.2).

Persone anziane (sopra i 65 anni)
Non è necessario un aggiustamento della dose (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica
Esiste un'esperienza limitata con Omeprazolo Mylan Generics Italia per l'uso endovenoso nei bambini.

Modo di somministrazione
Omeprazolo Mylan Generics Italia deve essere somministrato attraverso un'infusione endovenosa della durata di 20-30 minuti.
Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto medicinale prima della sua somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità all'omeprazolo, ai sostituti benzimidazolici, o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati nel paragrafo 6.1.
Omeprazolo come altri inibitori di pompa protonica (IPP), non deve essere somministrato in concomitanza a nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4. Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

In presenza di qualsiasi sintomo d'allarme (es. 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 risposta sintomatica alla terapia potrebbe ritardare una corretta diagnosi.

La co-somministrazione di atazanavir e inibitori di pompa protonica non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir e inibitore di pompa protonica è giudicata inevitabile, si raccomanda un attento monitoraggio clinico (ad es. carica virale) in associazione a un aumento della dose di atazanavir a 400 mg con 100 mg di ritonavir; la dose di omeprazolo non deve superare i 20 mg.

Omeprazolo, così come tutti i medicinali acido-soppressivi, può ridurre l'assorbimento della vitamina B12 (cianocobalamina) a causa di ipo- o acloridria. Questo deve essere tenuto in considerazione in pazienti con ridotte riserve o fattori di rischio per ridotto assorbimento di vitamina B12 in caso di terapie a lungo termine.

Omeprazolo è un inibitore del CYP2C19. All'inizio o alla fine del trattamento con omeprazolo deve essere considerata la potenziale interazione con farmaci metabolizzati dal CYP2C19. È stata osservata un'interazione tra clopidogrel e omeprazolo (vedere paragrafo 4.5). La rilevanza clinica di questa interazione è incerta. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di clopidogrel e omeprazolo.

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

E' stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) 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

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

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).

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono causare un lieve aumento del 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 Omeprazolo Mylan Generics Italia. 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.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con omeprazolo deve essere sospeso per almeno cinque giorni prima dell'inizio delle misurazioni di 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 l'inibitore della pompa protonica.

Come in tutti i trattamenti a lungo termine, specialmente se la durata del trattamento è superiore a 1 anno, i pazienti devono essere tenuti sotto regolare controllo.

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per dose, in pratica può essere considerato "privo di sodio".

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

<u>Influenza di omeprazolo sulla farmacocinetica di altre sostanze attive</u>

Sostanze attive con assorbimento dipendente dal pH
L'assorbimento di sostanze attive dipendenti dal pH gastrico può essere aumentato o ridotto dalla diminuita acidità intragastrica durante il trattamento con omeprazolo.

Nelfinavir, atazanavir
I livelli plasmatici di nelfinavir e atazanavir diminuiscono in caso di co-somministrazione di 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 di nelfinavir di circa il 40% e ha ridotto l'esposizione media del metabolita farmacologicamente attivo M8 di circa il 75-90%. L'interazione può anche coinvolgere l'inibizione del CYP2C19.
La somministrazione concomitante di omeprazolo e atazanavir non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
La co-somministrazione di omeprazolo (40 mg una volta al giorno) e atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha determinato una riduzione del 75% dell'esposizione di atazanavir.
L'aumento della dose di atazanavir a 400 mg non ha compensato l'impatto di omeprazolo

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

sull'esposizione di atazanavir. La co-somministrazione di omeprazolo (20 mg una volta al giorno) e atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg in volontari sani ha determinato una riduzione di circa il 30% dell'esposizione di atazanavir rispetto ad atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg una volta al giorno.

Digossina
Il trattamento concomitante con omeprazolo (20 mg/die) e digossina in soggetti sani ha portato ad un aumento del 10% della biodiponibilità della digossina. La tossicità della digossina è stata raramente riportata. Tuttavia si raccomanda cautela nell'utilizzo di alti dosaggi di omeprazolo in pazienti anziani. Pertanto il monitoraggio terapeutico della digossina dovrebbe essere aumentato.

Clopidogrel
In uno studio clinico cross-over, clopidogrel (dose di carico 300 mg seguita da 75 mg/die) è stato somministrato per 5 giorni in monoterapia e con omeprazolo (80 mg somministrati insieme a clopidogrel). L'esposizione al metabolita attivo di clopidogrel è diminuita del 46% (giorno 1) e del 42% (giorno 5) quando clopidogrel e omeprazolo sono stati co-somministrati. Quando clopidogrel e omeprazolo sono stati co-somministrati si è avuta una diminuzione del 47% (24 ore) e del 30% (giorno 5) dell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA). In un altro studio è stato dimostrato che la somministrazione di clopidogrel e omeprazolo in tempi differenti non previene la loro interazione, che sembra guidata dall'azione inibitrice di omeprazolo sul CYP2C19. Sono stati riportati dati inconsistenti, provenienti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari maggiori.

Altre sostanze attive
L'assorbimento di posaconazolo, erlotinib, ketoconazolo e itraconazolo è significativamente ridotto e pertanto l'efficacia clinica può essere compromessa. L'uso concomitante di posaconazolo ed erlotinib deve essere evitato.

Sostanze attive metabolizzate dal CYP2C19
Omeprazolo è un moderato inibitore del suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Pertanto, il metabolismo di sostanze attive concomitanti metabolizzate anch'esse dal CYP2C19, può essere diminuito e l'esposizione a queste sostanze a livello sistemico aumentata. Esempi di tali farmaci sono R-warfarin e altri antagonisti della vitamina K, cilostazolo, diazepam e fenitoina.

Cilostazolo
Omeprazolo, somministrato alla dose di 40 mg in volontari sani in uno studio cross-over, ha aumentato la Cmax e l'AUC di cilostazolo rispettivamente del 18% e del 26% e di uno dei suoi metaboliti attivi rispettivamente del 29% e del 69%.

Fenitoina
Si raccomanda un monitoraggio della concentrazione plasmatica di fenitoina durante le prime due settimane dopo l'inizio del trattamento con omeprazolo e, se si rende necessario un aggiustamento della dose di fenitoina, si raccomanda il monitoraggio e un ulteriore aggiustamento della dose quando si termina il trattamento con omeprazolo.

<u>*Meccanismo sconosciuto*</u>

Saquinavir
La somministrazione concomitante di omeprazolo e saquinavir/ritonavir ha determinato un aumento dei livelli plasmatici di saquinavir fino a circa il 70% con una buona tollerabilità in pazienti HIVpositivi.

Tacrolimus
E' stato riportato che la somministrazione concomitante di omeprazolo aumenta i livelli sierici di tacrolimus. E' necessario aumentare il monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus e della funzionalità renale (clearance della creatinina) e, se necessario, il dosaggio di tacrolimus deve essere aggiustato.

Metotrexato
Se somministrato insieme ad inibitori di pompa protonica in alcuni pazienti è stato riscontrato un aumento

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

dei livelli di metotrexato. Quando il metotrexato viene somministrato ad alte dosi può essere necessario considerare una sospensione temporanea dell'omeprazolo.

Effetti delle altre sostanze attive sulla farmacocinetica di omeprazolo

Inibitori del CYP2C19 e/o CYP3A4
Poichè omeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4, le sostanze attive note come inibitori del CYP2C19 o del CYP3A4 (come claritromicina e voriconazolo) possono aumentare i livelli sierici di omeprazolo, diminuendone la velocità di metabolizzazione. La co-somministrazione di voriconazolo determina un'esposizione più che raddoppiata ad omeprazolo. Poiché la somministrazione di dosi elevate di omeprazolo è stata ben tollerata, non è generalmente necessario alcun aggiustamento della dose di omeprazolo. Tuttavia, l'aggiustamento della dose deve essere preso in considerazione nei pazienti con grave compromissione della funzionalità epatica e nel caso di trattamento a lungo termine.

Induttori del CYP2C19 e/o CYP3A4
Sostanze attive note come induttori del CYP2C19 o del CYP3A4 o di entrambi (come rifampicina ed erba di S. Giovanni, iperico) possono determinare una diminuzione dei livelli sierici di omeprazolo, aumentandone la velocità di metabolizzazione.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza
I risultati di tre studi epidemiologici prospettici (più di 1000 esiti di pazienti esposti) indicano assenza di effetti indesiderati di omeprazolo sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Omeprazolo può essere usato durante la gravidanza.

Allattamento
Omeprazolo è escreto nel latte materno ma è improbabile che possa avere effetti sul lattante quando somministrato in dosi terapeutiche.

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

E' improbabile che Omeprazolo Mylan Generics Italia possa influenzare la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.
Possono verificarsi reazioni avverse al farmaco come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8).
Se ne soffrono, i pazienti non devono guidare veicoli o utilizzare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

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

Le seguenti reazioni avverse, identificate o sospette, sono state evidenziate durante le sperimentazioni cliniche con omeprazolo e dopo la commercializzazione. In nessun caso è stata stabilita una correlazione con la dose di farmaco somministrata. Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza e al Sistema di Classificazione per Organo (SOC). Le classi di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: molto comune (≥1/10), comune (da ≥1/100 a <1/10), non comune (da ≥1/1.000 a <1/100), raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000), molto raro (<1/10.000), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Frequenza/SOC	**Reazione avversa**
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro	Leucopenia, trombocitopenia
Molto raro	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro	Reazioni di ipersensibilità es. febbre, angioedema, e reazioni anafilattiche/shock
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Raro	Iposodiemia
Non noto	Ipomagnesiemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune	Insonnia
Raro	Agitazione, confusione, depressione
Molto raro	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	
Comune	Mal di testa
Non comune	Capogiri, parestesia, sonnolenza
Raro	Disturbi del gusto
Patologie dell'occhio	
Raro	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	
Comune	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea e vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
Raro	Secchezza delle fauci, stomatiti, candida gastrointestinale, colite microscopica
Patologie epatobiliari	
Non comune	Aumento degli enzimi epatici
Raro	Epatiti con o senza ittero
Molto raro	Insufficienza epatica, encefalopatia in pazienti con disturbi al fegato pre-esistenti
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune	Dermatiti, pruriti, rash, orticaria
Raro	Alopecia, fotosensibilità
Molto raro	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)
Non nota	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune	Frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale
Raro	Artralgia, mialgia
Molto raro	Debolezza muscolare
Patologie renali e urinarie	
Raro	Nefrite interstiziale
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
Molto raro	Ginecomastia
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Non comune	Malessere, edema periferico
Raro	Aumento sudorazione

Sono stati riportati casi isolati di compromissione visiva irreversibile in pazienti in condizioni critiche trattati con l'omeprazolo somministrato per via endovenosa, particolarmente ad alte dosi, tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

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

4.9. Sovradosaggio

Sono disponibili informazioni limitate relative al sovradosaggio con omeprazolo nell'uomo. In

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

letteratura vengono riportate dosi sino a 560 mg e sono stati occasionalmente segnalati casi di dosi orali singole sino a 2400 mg di omeprazolo (120 volte la dose clinica abitualmente raccomandata). Sono stati segnalati nausea, vomito, capogiri, dolori addominali, diarrea e cefalea. In casi singoli sono stati osservati anche apatia, depressione e confusione.

I sintomi descritti sono stati transitori e non è stata riportata alcuna grave conseguenza. Con l'aumentare delle dosi la velocità di eliminazione non è cambiata (cinetica di primo ordine). Il trattamento, se necessario, è sintomatico.

Dosi endovenose fino a 270 mg in un giorno singolo e 650 mg in 3 giorni sono state somministrate durante gli studi clinici e non hanno causato effetti indesiderati correlati alla dose.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitori della pompa protonica.

Codice ATC: A02BC01.

Meccanismo di azione
Omeprazolo, miscela racemica di due enantiomeri attivi, riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione altamente specializzato. Omeprazolo è un inibitore specifico di pompa protonica a livello delle cellule parietali gastriche. Agisce rapidamente e promuove un controllo reversibile dell'inibizione della secrezione acida gastrica con una sola somministrazione giornaliera. Omeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari all'interno delle cellule parietali, dove inibisce la H+ K+ - ATPasi - pompa protonica. Quest'azione sull'ultima tappa del processo di formazione dell'acido gastrico è dose-dipendente e provoca un'inibizione altamente efficace della secrezione acida, sia di quella basale, sia di quella stimolata, indipendentemente dallo stimolo utilizzato.

Effetti farmacodinamici
Tutti gli effetti farmacodinamici osservati sono dovuti all'attività di omeprazolo sulla secrezione acida.

Effetti sulla secrezione acida gastrica
La somministrazione endovenosa di omeprazolo produce un'inibizione dose dipendente della secrezione acida gastrica negli umani. Si raccomanda una prima dose di 40 mg somministrata per via endovenosa al fine di ottenere immediatamente una riduzione simile dell'acidità intragastrica così come dopo la somministrazione di una dose ripetuta di 20 mg per via orale. Ne consegue un'immediata diminuzione dell'acidità intragastrica e una diminuzione media nell'arco di 24 ore di circa il 90% sia per l'iniezione endovenosa che per infusione endovenosa.

L'inibizione della secrezione acida è correlata alla curva di concentrazione plasmatica/tempo (AUC) di omeprazolo e non alla reale concentrazione plasmatica ad un tempo determinato.

Non è stata osservata tachifilassi durante il trattamento con omeprazolo.

Effetti sull'H. pylori
H. pylori è associato alla malattia peptica acida che comprende la malattia ulcerosa duodenale e la malattia ulcerosa gastrica. *H. pylori* è considerato il principale responsabile dello sviluppo di gastriti. *H. pylori* insieme alla secrezione acida gastrica rappresentano i fattori più importanti per lo sviluppo della malattia peptica ulcerosa. *H. pylori* è il fattore principale dello sviluppo della gastrite atrofica che è associata ad un aumentato rischio di sviluppo di tumori gastrici.

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

L'eradicazione dell'*H. pylori* con omeprazolo e antimicrobici è associata ad un'elevata percentuale di cicatrizzazione e ad una remissione a lungo termine delle ulcere peptiche.

Altri effetti correlati all'inibizione acida
Durante il trattamento a lungo termine 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 reversibili.

La diminuzione dell'acidità gastrica di qualsiasi origine, inclusa quella dovuta agli inibitori di pompa protonica, aumenta la carica batterica gastrica normalmente presente nel tratto gastrointestinale. Il trattamento con farmaci che riducono l'acidità può causare un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali quali per esempio da *Salmonella* e *Campylobacter*.

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

5.2. Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione
Il volume di distribuzione apparente nei soggetti sani è di circa 0,3 l/kg peso corporeo. Il 97% di omeprazolo si lega alle proteine plasmatiche.

Biotrasformazione
Omeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del metabolismo di omeprazolo è dipendente dalla isoforma specifica CYP2C19 polimorficamente espressa, responsabile della formazione di idrossiomeprazolo che rappresenta il maggior metabolica plasmatico. La parte rimanente dipende da un'altra isoforma specifica, CYP3A4, responsabile della formazione di omeprazolo solfone. Come conseguenza dell'elevata affinità di omeprazolo per il CYP2C19, esiste una potenziale inibizione competitiva e interazione metabolica farmaco-farmaco tra omeprazolo e altri substrati del CYP2C19. Tuttavia, a causa della scarsa affinità per il CYP3A4, omeprazolo non ha la capacità di inibire il metabolismo di altri substrati del CYP3A4. Inoltre, omeprazolo non ha alcun effetto inibitore sui principali enzimi CYP.
Circa il 3% della popolazione caucasica ed il 15-20% della popolazione asiatica presenta una carenza di funzionalità dell'enzima CYP2C19, venendo così definiti metabolizzatori lenti. In questi individui, il metabolismo di omeprazolo viene probabilmente maggiormente catalizzato dal CYP3A4. Dopo somministrazioni ripetute di 20 mg di omeprazolo una volta al giorno, l'AUC media è risultata da 5 a 10 volte maggiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori veloci). Le concentrazioni plasmatiche massime presentavano valori da 3 a 5 volte superiori. Questi risultati non hanno implicazioni sulla posologia di omeprazolo.

Eliminazione
La clearance plasmatica totale è circa 30 – 40 l/h dopo una dose singola.

L'emivita di eliminazione plasmatica di omeprazolo è in genere inferiore a un'ora sia dopo somministrazione giornaliera singola che ripetuta. Omeprazolo viene completamente eliminato dal plasma tra una dose e l'altra, e non vi è quindi tendenza all'accumulo durante la somministrazione singola giornaliera. Circa l'80% di una dose di omeprazolo viene escreto nelle urine in forma di metaboliti, il rimanente si ritrova nelle feci proveniente primariamente dalla secrezione biliare.

L'AUC di omeprazolo aumenta dopo somministrazioni ripetute. Questo incremento è dose-dipendente e determina una relazione dose-AUC non lineare dopo somministrazione ripetuta. La dipendenza dal tempo e dalla dose è dovuta ad una diminuzione del metabolismo di primo passaggio e della clearance sistemica,

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

causati probabilmente da una inibizione dell'enzima CYP2C19 da parte di omeprazolo e/o dei suoi metaboliti (ad es. il solfone).
Non è stato osservato alcun effetto dei metaboliti sulla secrezione acida gastrica.

Popolazioni speciali
Pazienti con compromissione della funzionalità epatica
Nei pazienti con disfunzione epatica il metabolismo di omeprazolo risulta compromesso, con un conseguente aumento dell'AUC. Non è stata rilevata tendenza all'accumulo quando omeprazolo è stato somministrato una volta al giorno.

Pazienti con compromissione della funzionalità renale
La farmacocinetica di omeprazolo, comprese la biodisponibilità sistemica e la velocità di eliminazione, non risultano alterate nei pazienti con ridotta funzionalità renale.

Persone anziane
La velocità di metabolizzazione di omeprazolo risulta leggermente ridotta nei soggetti anziani (75-79 anni di età).

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di sperimentazioni effettuate su ratti trattati per tutta la vita con omeprazolo, sono stati rilevati iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali modifiche sono il risultato di una elevata ipergastrinemia secondaria alla inibizione acida.

Simili osservazioni sono state ottenute in seguito al trattamento con H2-antagonisti, inibitori di pompa protonica e dopo parziale resezione del fondo. Queste modifiche quindi non sono imputabili ad un effetto diretto di alcun singolo principio attivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1. Elenco degli eccipienti

Disodio edetato, sodio idrossido (per aggiustare il pH).

6.2. Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri prodotti medicinali.

6.3. Periodo di validità

Prima dell'apertura: 18 mesi.

Dopo la ricostituzione:
Le stabilità fisica e chimica in uso sono state dimostrate per 12 ore dopo la ricostituzione in soluzione di sodio cloruro 0,9% e per 6 ore dopo la ricostituzione in glucosio al 5% a 25°C.
Tuttavia, da un punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente dopo la ricostituzione.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare nella confezione originale per proteggerlo dalla luce.
Questo medicinale non richiede alcuna particolare temperatura per la conservazione.
Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).
Agenzia Italiana del Farmaco

Polvere in flaconcini da 6 ml (tipo I, vetro incolore) con tappo (bromobutilico) e capsula a strappo (alluminio). Scatola da 5 flaconcini.

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

L'intero contenuto di ciascun flaconcino deve essere sciolto in circa 5 ml e quindi immediatamente diluito a 100 ml. Devono essere utilizzate la soluzione per infusione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) o la soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%).
La stabilità dell'omeprazolo è influenzata dal pH della soluzione per infusione; questo è il motivo per cui per la diluizione non deve essere utilizzato alcun altro solvente o altri quantitativi.

Preparazione

1. Aspirare con una siringa 5 ml di soluzione per infusione da un flacone o una sacca da infusione da 100 ml.
2. Aggiungere la soluzione al flaconcino contenente il liofilizzato di omeprazolo e miscelare fino a quando l'omeprazolo si è sciolto completamente.
3. Aspirare nuovamente la soluzione di omeprazolo nella siringa.
4. Trasferire questa soluzione nel flacone o nella sacca da infusione.
5. Ripetere i passaggi da 1 a 4 per essere sicuri che tutto l'omeprazolo sia stato trasferito dal flaconcino al flacone o alla sacca da infusione.

Preparazione alternativa per infusioni in contenitori flessibili

1. Usando un dispositivo di trasferimento, connettere un'estremità alla membrana d'iniezione della sacca da infusione e connettere l'altra uscita al flaconcino contenente il liofilizzato di omeprazolo.
2. Sciogliere l'omeprazolo pompando la soluzione per infusione avanti ed indietro dalla sacca di infusione al flaconcino.
3. Assicurarsi che l'omeprazolo si sia sciolto completamente.

La soluzione per infusione deve essere somministrata attraverso un'infusione endovenosa per 20-30 minuti.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mylan S.p.A.
Via Vittor Pisani 20
20124 Milano

8. NUMERO DI AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

039193014 - " 40 mg polvere per soluzione per infusione" 5 flaconcini in vetro da 40 mg

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Novembre 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Documento reso disponibile da AIFA il 07/03/2021
Esula dalla competenza dell'AIFA ogni eventuale disputa concernente i diritti di proprietà industriale e la tutela brevettuale dei dati relativi all'AIC dei medicinali e, pertanto, l'Agenzia non può essere ritenuta responsabile in alcun modo di eventuali violazioni da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (o titolare AIC).

Agenzia Italiana del Farmaco