

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

#### ULCEZOL 20 mg capsule rigide gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula rigida gastroresistente contiene:

*principio attivo:* omeprazolo 20 mg.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsule rigide contenenti granuli gastroresistenti.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

ULCEZOL è disponibile esclusivamente in formulazione capsule rigide gastroresistenti da 20 mg.

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

##### ULCEZOL capsule è indicato per:

##### 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.

##### Uso pediatrico

*Bambini di età superiore a 1 anno e con peso corporeo  $\geq 10$  kg*

- Trattamento dell'esofagite da reflusso
- Trattamento sintomatico della piroisi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastro-esofageo

*Bambini e adolescenti di età superiore ai 4 anni*

- Trattamento dell'ulcera duodenale causata da *H. pylori*, in associazione a terapia antibiotica

#### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

##### Posologia

##### Adulti

##### *Trattamento dell'ulcera duodenale*

La dose raccomandata nei pazienti con ulcera duodenale attiva è ULCEZOL 20 mg una volta al giorno.

Nella maggior parte dei pazienti la cicatrizzazione dell'ulcera si ottiene entro 2 settimane dall'inizio del trattamento.

Nel caso di ulcere non completamente cicatrizzate durante il primo ciclo di trattamento, la cicatrizzazione si ottiene generalmente durante il trattamento prolungato per altre due settimane. Nei pazienti con ulcera duodenale scarsamente responsiva, si raccomanda la somministrazione di ULCEZOL 40 mg una volta al giorno che consente generalmente di ottenere la cicatrizzazione in quattro settimane.

#### *Prevenzione delle recidive di ulcera duodenale*

Per la prevenzione delle recidive di ulcera duodenale in pazienti negativi per *H. pylori* o quando l'eradicazione di *H. pylori* non è possibile, la dose raccomandata è ULCEZOL 20 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti può essere sufficiente una dose di 10 mg. In caso di insuccesso terapeutico, la dose può essere aumentata a 40 mg.

#### *Trattamento dell'ulcera gastrica*

La dose raccomandata è ULCEZOL 20 mg una volta al giorno.

Nella maggior parte dei pazienti la cicatrizzazione si ottiene entro quattro settimane dall'inizio del trattamento. Nel caso di ulcere non completamente cicatrizzate dopo il primo ciclo di trattamento, la cicatrizzazione si ottiene generalmente durante il trattamento prolungato per altre quattro settimane. Nei pazienti con ulcera gastrica scarsamente responsiva, si raccomanda la somministrazione di ULCEZOL 40 mg una volta al giorno, che consente generalmente di ottenere la cicatrizzazione in otto settimane.

#### *Prevenzione delle recidive nei pazienti con ulcera gastrica*

Per la prevenzione delle recidive nei pazienti con ulcera gastrica scarsamente responsiva, la dose raccomandata è ULCEZOL 20 mg una volta al giorno. Se necessario, si può aumentare la dose ricorrendo a ULCEZOL 40 mg una volta al giorno.

#### *Eradicazione di *H. pylori* nell'ulcera peptica*

Per l'eradicazione dell'*H. pylori*, la selezione degli antibiotici deve essere basata sulla tolleranza individuale al farmaco del paziente e la terapia deve essere intrapresa in funzione dei pattern di resistenza locali, regionali, nazionali e delle linee guida per il trattamento.

- ULCEZOL 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicillina 1.000 mg, ognuno due volte al giorno per una settimana, o
- ULCEZOL 20 mg + claritromicina 250 mg (in alternativa 500 mg) + metronidazolo 400 mg (o 500 mg o tinidazolo 500 mg), ognuno due volte al giorno per una settimana o
- ULCEZOL 40 mg una volta al giorno con amoxicillina 500 mg e metronidazolo 400 mg (o 500 mg o tinidazolo 500 mg), entrambi tre volte al giorno per una settimana.

Per ciascuno dei regimi terapeutici, se il paziente dovesse risultare ancora positivo per *H. pylori* la terapia può essere ripetuta.

#### *Trattamento delle ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di FANS*

Per il trattamento delle ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di FANS, la dose raccomandata è ULCEZOL 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la cicatrizzazione si ottiene entro quattro settimane dall'inizio del trattamento. Nei pazienti non completamente guariti dopo il primo ciclo di trattamento, la cicatrizzazione si ottiene generalmente prolungando il trattamento per altre quattro settimane.

#### *Prevenzione delle ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di FANS in pazienti a rischio*

Per la prevenzione delle ulcere gastriche o duodenali associate all'assunzione di FANS in pazienti a rischio (età > 60, anamnesi di ulcere gastriche e duodenali, anamnesi di sanguinamento gastrointestinale del tratto superiore) la dose raccomandata è ULCEZOL 20 mg una volta al giorno.

#### *Trattamento dell'esofagite da reflusso*

La dose raccomandata è ULCEZOL 20 mg al giorno.

Nella maggior parte dei pazienti la cicatrizzazione si raggiunge entro quattro settimane dall'inizio del trattamento. Nel caso di ulcere non completamente cicatrizzate dopo il primo ciclo di trattamento, la cicatrizzazione si ottiene generalmente prolungando il trattamento per altre quattro settimane.

Nei pazienti con esofagite grave, si raccomanda la somministrazione di ULCEZOL 40 mg una volta al giorno, per ottenere la cicatrizzazione generalmente in otto settimane.

#### *Gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite da reflusso cicatrizzata*

Per la gestione a lungo termine dei pazienti con esofagite da reflusso cicatrizzata, la dose raccomandata è ULCEZOL 10 mg una volta al giorno. Se necessario, si può aumentare la dose ricorrendo a ULCEZOL 20-40 mg una volta al giorno.

#### *Trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo sintomatica*

La dose raccomandata è ULCEZOL 20 mg al giorno. I pazienti possono rispondere adeguatamente alla dose di 10 mg al giorno, pertanto deve essere preso in considerazione un adattamento individuale della dose.

Se non viene raggiunto il controllo sintomatico dopo quattro settimane di trattamento con ULCEZOL 20 mg al giorno, si consiglia di procedere ad ulteriori indagini.

#### *Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison*

Nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison il dosaggio deve essere adattato individualmente e il trattamento proseguito fino a quando clinicamente indicato. La dose iniziale raccomandata è ULCEZOL 60 mg al giorno. Tutti i pazienti con malattia grave, che avevano risposto scarsamente alle altre terapie, hanno mantenuto un controllo efficace e in più del 90% dei pazienti il controllo è stato mantenuto con dosi di ULCEZOL tra 20 mg e 120 mg/die. Dosaggi giornalieri superiori a 80 mg, devono essere suddivisi in due somministrazioni giornaliere.

### **Popolazione pediatrica**

#### Bambini di età superiore a 1 anno e con peso corporeo $\geq 10$ kg

##### *Trattamento dell'esofagite da reflusso*

##### *Trattamento sintomatico della piroisi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastro-esofageo*

Le dosi raccomandate sono le seguenti:

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

*Esofagite da reflusso*: Il periodo di trattamento è di 4-8 settimane.

##### *Trattamento sintomatico della piroisi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastro-esofageo*

Il trattamento ha una durata di 2-4 settimane. Se non viene raggiunto il controllo sintomatico dopo 2-4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori accertamenti.

#### Bambini ed adolescenti di età superiore ai 4 anni

##### *Trattamento dell'ulcera duodenale causata da H. pylori*

Nella scelta della terapia di associazione appropriata devono essere prese in considerazione le linee guida locali, regionali e nazionali ufficiali riguardanti la resistenza batterica, la durata del trattamento (più comunemente 7 giorni, ma talvolta fino a 14 giorni) e l'uso appropriato degli antibiotici.

Il trattamento deve essere effettuato sotto il controllo di uno specialista.

La posologia raccomandata è la seguente:

Peso	Posologia
15–30 kg	Associazione con due antibiotici: ULCEZOL 10 mg, amoxicillina 25 mg/kg peso corporeo e claritromicina 7,5 mg/kg peso corporeo, si somministrano tutti contemporaneamente due volte al giorno per una settimana
31–40 kg	Associazione con due antibiotici: ULCEZOL 20 mg, amoxicillina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg peso corporeo, si somministrano tutti due volte al giorno per una settimana
>40 kg	Associazione con due antibiotici: ULCEZOL 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg, si somministrano tutti due volte al giorno per una settimana.

#### Popolazioni speciali

##### *Danno renale*

Nei pazienti con compromissione della funzionalità renale non è necessario un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

##### *Compromissione epatica*

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

##### *ANZIANI (>65 anni)*

Nei pazienti anziani non è necessario modificare il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

#### Modo di somministrazione

Si raccomanda di prendere le capsule di ULCEZOL al mattino, ingerite intere con mezzo bicchiere d'acqua. Le capsule non devono essere masticate o frantumate.

##### *Per i pazienti con difficoltà a deglutire e per i bambini che possono bere o deglutire cibi semisolidi*

I pazienti possono aprire la capsula e deglutire il contenuto con mezzo bicchiere di acqua, oppure mescolato con liquidi leggermente acidi come ad esempio succhi di frutta o purea di mele o acqua non gasata. I pazienti devono essere informati che in questi casi la dispersione deve essere ingerita immediatamente (o entro 30 minuti) e che deve essere sempre mescolata appena prima di berla. Risciacquare il fondo con mezzo bicchiere di acqua e berne il contenuto.

In alternativa i pazienti possono sciogliere la capsula in bocca e deglutire i granuli contenuti con mezzo bicchiere d'acqua. I granuli gastroresistenti non devono essere masticati.

#### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo, ai sostituti benzimidazolinici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al 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 d'impiego**

In presenza di alcuni sintomi 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 B<sub>12</sub> (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 B<sub>12</sub> 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 (vedere paragrafo 4.5).

#### Compromissione renale

È stato osservato nefrite tubulo-interstiziale (TIN) acuta nei pazienti in trattamento con omeprazolo e può verificarsi in qualsiasi momento durante la terapia con omeprazolo (vedere paragrafo 4.8). La nefrite tubulo-interstiziale acuta può progredire in compromissione renale.

La terapia con omeprazolo deve essere interrotta in caso di sospetta TIN, e deve essere tempestivamente avviato un trattamento appropriato.

#### 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 ULCEZOL.

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 test di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con ULCEZOL deve essere sospeso per almeno 5 giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1). Se i livelli di CgA e di gastrina non sono tornati entro il range di riferimento dopo la misurazione iniziale, occorre ripetere le misurazioni 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con inibitore della pompa protonica.

Reazioni avverse cutanee gravi (SCAR) tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), che possono essere pericolose per la vita o fatali, sono stati riportati molto raramente e raramente, rispettivamente in associazione al trattamento con omeprazolo.

#### Ipomagnesiemia

È stato osservato che gli inibitori di pompa protonica (PPI) come l'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 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). Grave ipomagnesiemia può produrre ipocalcemia.

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 potrebbero 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.

Alcuni bambini affetti da patologie croniche possono necessitare di un trattamento a lungo termine sebbene non sia raccomandato.

Il trattamento con inibitori di pompa protonica può causare un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come quelle da *Salmonella* e *Campylobacter* e, in pazienti ospedalizzati, eventualmente anche da *Clostridium difficile* (vedere paragrafo 5.1).

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.

Eccipienti

ULCEZOL contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per capsula, cioè essenzialmente "senza sodio".

#### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

##### Influenza di omeprazolo sulla farmacocinetica di altri principi attivi

##### Principi attivi con assorbimento dipendente dal pH

L'assorbimento di principi attivi dipendente 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 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 biodisponibilità 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*

I risultati ottenuti da studi su pazienti sani hanno dimostrato un'interazione farmacocinetica (PK)/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (dose di carico 300 mg/ dose di mantenimento 75 mg al giorno) e omeprazolo (80 mg p.o. al giorno), risultante in una diminuzione media del 46% dell'esposizione al metabolita attivo del clopidogrel ed in una diminuzione media del 16% dell'inibizione massima (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica.

Sono stati riportati dati divergenti, provenienti da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di questa interazione PK/PD di omeprazolo in termini di eventi cardiovascolari maggiori. A titolo precauzionale, deve essere scoraggiato l'uso concomitante di omeprazolo e clopidogrel (vedere paragrafo 4.4)

#### *Altri principi attivi*

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.

#### Principi attivi metabolizzati dal CYP2C19

Omeprazolo è un moderato inibitore del suo principale enzima metabolizzante, il CYP2C19. Pertanto, il metabolismo di principi attivi concomitanti metabolizzati anch'essi 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  $C_{max}$  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.

#### Meccanismo sconosciuto

##### *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 HIV-positivi.

##### *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 dei livelli di metotrexato.

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

#### Influenza di altri principi attivi sulla farmacocinetica di omeprazolo

##### *Inibitori del CYP2C19 e/o CYP3A4*

Poiché omeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4, i principi attivi 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

Principi attivi 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.

#### Fertilità

Gli studi sugli animali con la miscela racemica di omeprazolo, somministrata per via orale non indicano effetti sulla fertilità.

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

E' improbabile che ULCEZOL possa influenzare la capacità di guidare veicoli o 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**

Riassunto del profilo di sicurezza

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

In associazione al trattamento con omeprazolo sono state riportate gravi reazioni avverse cutanee (SCAR), tra cui sindrome di Stevens-Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS) e pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG) (vedi paragrafo 4.4).

#### Tabella delle reazioni avverse

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 ( $\geq 1/10$ ), Comune (da  $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Non comune (da  $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raro (da  $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Molto raro ( $< 1/10.000$ ), Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

<b>SOC/frequenza</b>	<b>Effetti indesiderati</b>
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro:	Leucopenia, trombocitopenia
Molto raro:	Agranulocitosi, pancitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro:	Reazioni di ipersensibilità, ad esempio febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Raro:	Iponatriemia



Non nota	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4); Ipocalcemia*, ipokaliemia
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune:	Insonnia
Raro:	Agitazione, confusione, depressione
Molto raro:	Aggressività, allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune:	Cefalea
Non comune:	Capogiri, parestesia, sonnolenza
Raro:	Alterazioni del gusto
<b>Patologie dell'occhio</b>	
Raro:	Visione offuscata
<b>Patologie dell'orecchio e del labirinto</b>	
Non comune:	Vertigini
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
Raro:	Broncospasmo
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
Comune:	Dolore addominale, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito Polipi della ghiandola fundica (benigni)
Raro:	Secchezza delle fauci, stomatite, candidosi gastrointestinale
Non nota	Colite microscopica
<b>Patologie epatobiliari</b>	
Non comune:	Innalzamento dei valori degli enzimi epatici
Raro:	Epatite con o senza ittero
Molto raro:	Insufficienza epatica, encefalopatia nei pazienti con epatopatia pre-esistente
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
Non comune:	Dermatite, prurito, eruzione cutanea, orticaria
Raro:	Alopecia, fotosensibilizzazione, pustolosi esantematica acuta generalizzata (PEAG), reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS)
Molto raro:	Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)
Non nota:	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4).__
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
Non comune	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego)
Raro:	Artralgia, mialgia
Molto raro:	Debolezza muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Raro:	Nefrite tubulo-interstiziale (con possibile progressione in compromissione renale)
<b>Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella</b>	
Molto raro:	Ginecomastia
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
Non comune:	Malessere, edema periferico
Raro:	Aumento della sudorazione

\*ipocalcemia può derivare da grave ipomagnesiemia

Popolazione pediatrica

La sicurezza di omeprazolo è stata valutata in un totale di 310 bambini da 0 a 16 anni di età affetti da malattia acido-correlata.

Sono disponibili dati limitati a lungo termine relativi a 46 bambini che, durante uno studio clinico sull'esofagite erosiva grave, hanno ricevuto una terapia di mantenimento con omeprazolo fino a 749 giorni. Il profilo degli eventi avversi è risultato essere in genere lo stesso degli adulti sia nel trattamento a breve termine sia in quello a lungo termine. Non vi sono dati a lungo termine riguardanti gli effetti del trattamento con omeprazolo sulla pubertà e la crescita.

#### Segnalazioni 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 <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

#### **4.9 Sovradosaggio**

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

### **5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: Farmaci per disturbi correlati alla secrezione acida, inibitori della pompa acida, 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 della cellula parietale, 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 orale di omeprazolo una volta al giorno permette una rapida ed efficace inibizione della secrezione acida gastrica diurna e notturna, che raggiunge il suo massimo entro i primi 4 giorni di trattamento.

Nei pazienti affetti da ulcera duodenale la somministrazione di 20 mg di omeprazolo ha mantenuto nelle 24 ore una riduzione media dell'80% dell'acidità intragastrica; 24 ore dopo la

somministrazione di omeprazolo il picco di secrezione acida, dopo stimolazione con pentagastrina, risulta mediamente ridotto di circa il 70%.

La somministrazione orale di 20 mg di omeprazolo mantiene il pH intragastrico a valori  $\geq 3$  per un tempo medio di 17 ore su 24 nei pazienti con ulcera duodenale.

Come conseguenza della riduzione della secrezione acida e della acidità intragastrica, omeprazolo riduce/normalizza in modo dose-dipendente l'esposizione acida dell'esofago nei pazienti con malattia da reflusso gastroesofageo.

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. *Helicobacter 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.

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

Le duplici terapie studiate hanno mostrato una minor efficacia rispetto alle triplici terapie. Tuttavia possono essere tenute in considerazione nel caso in cui l'ipersensibilità nota precluda l'utilizzo di una triplice combinazione.

#### 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 della acidità gastrica di qualsiasi origine, inclusa quella dovuta agli inibitori della 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* e, in pazienti ospedalizzati, eventualmente anche da *Clostridium difficile*.

Durante il trattamento con medicinali antisecretori, la gastrina sierica aumenta in risposta alla diminuzione della secrezione acida. Anche la CgA aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami diagnostici per tumori neuroendocrini.

Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Se i livelli di CgA e gastrina non sono normalizzati dopo 5 giorni, le misurazioni devono essere ripetute 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con omeprazolo.

Un aumento del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli sierici di gastrina, è stato osservato in alcuni pazienti (sia bambini che adulti) durante il trattamento a lungo termine con omeprazolo.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio non controllato con bambini (da 1 a 16 anni di età) affetti da grave esofagite da reflusso, omeprazolo, a dosi da 0,7 a 1,4 mg/kg, ha migliorato il grado di esofagite nel 90% dei

casi e ha ridotto in modo significativo i sintomi da reflusso. In uno studio in singolo cieco, i bambini di età compresa tra 0 e 24 mesi affetti da esofagite da reflusso diagnosticata clinicamente, sono stati trattati con 0,5, 1,0 o 1,5 mg 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 randomizzato in doppio cieco (studio Héliot) ha stabilito che omeprazolo in associazione con due antibiotici (amoxicillina e claritromicina) risulta efficace e sicuro nel trattamento dell'infezione da *H. pylori* in bambini dai 4 anni in su affetti da gastrite: tasso di eradicazione dell'*H. pylori*: 74,2% (23/31 pazienti) con omeprazolo + amoxicillina + claritromicina contro 9,4% (3/32 pazienti) con amoxicillina + claritromicina. Tuttavia, non è stato dimostrato un beneficio clinico per quanto riguarda i sintomi dispeptici. Questo studio non supporta informazioni relative a bambini di età inferiore ai 4 anni.

## **5.2 Proprietà farmacocinetiche**

### Assorbimento

Omeprazolo e omeprazolo magnesio sono sensibili all'ambiente acido e vengono pertanto somministrati oralmente in forma di granuli gastroresistenti contenuti in capsule o compresse. L'assorbimento di omeprazolo è rapido, con livelli plasmatici massimi visibili circa 1-2 ore dopo la somministrazione della dose. L'assorbimento di omeprazolo avviene nell'intestino tenue e si completa generalmente entro 3-6 ore. L'assunzione concomitante di cibo non influisce sulla biodisponibilità del farmaco.

La disponibilità sistemica (biodisponibilità) dopo una singola dose orale di omeprazolo è approssimativamente del 40%. Dopo somministrazioni giornaliere ripetute la biodisponibilità aumenta a circa il 60%.

### 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 metabolita 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

L'emivita di eliminazione plasmatica di omeprazolo è in genere inferiore a un'ora sia dopo somministrazione giornaliera orale 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 orale di omeprazolo viene escreto

nelle urine in forma di metaboliti, il rimanente si ritrova nelle feci proveniente primariamente dalla secrezione biliare.

#### Linearità/Non linearità

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, 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

##### *Compromissione 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.

##### *Danno renale*

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

##### *Pazienti anziani*

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

##### *Popolazione pediatrica*

Durante il trattamento di bambini a partire da 1 anno di età alle dosi raccomandate, sono state osservate concentrazioni plasmatiche comparabili a quelle degli adulti.

Nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, la clearance di omeprazolo è risultata ridotta, a causa della scarsa capacità di metabolizzazione di omeprazolo.

### **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**

nucleo: cellulosa microcristallina, idrossipropilcellulosa basso-sostituita, mannitolo, croscarmellosa sodica, polisorbato, povidone K-30, arginina, sodio laurilsolfato, glicina, magnesio carbonato leggero.

Rivestimento: ipromellosa, copolimero acido metacrilico-etilacrilato, trietile citrato, sodio idrossido, titanio diossido, talco.

Capsula: gelatina, indaco carminio (E-132), titanio diossido, acqua.

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

### **6.3 Periodo di validità**

A confezionamento integro: 3 anni

La data di scadenza indicata si riferisce al prodotto in confezionamento integro correttamente conservato.

#### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura superiore a 30 °C

Blister: Conservare nella confezione originale, per proteggere il medicinale dall'umidità.

#### **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Blister PVC-AL-PA/AL-AL; astuccio da 14 e 28 capsule.

#### **6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

#### **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

S.F. Group S.r.l. - Via Tiburtina, n° 1143 - 00156 Roma

#### **8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

ULCEZOL 20 mg capsule rigide gastroresistenti - 14 capsule: AIC n. 038239012

ULCEZOL 20 mg capsule rigide gastroresistenti - 28 capsule: AIC n. 038239024

#### **9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

31 dicembre 2007 - Rinnovo: 29 luglio 2014

#### **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco