

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

OMEPRAZOLO ALTER 10 mg capsule rigide gastroresistenti
OMEPRAZOLO ALTER 20 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

OMEPRAZOLO ALTER 10 mg capsule rigide gastroresistenti
Ogni capsula rigida gastroresistente contiene:
principio attivo: omeprazolo 10 mg.

OMEPRAZOLO ALTER 20 mg capsule rigide gastroresistenti
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

OMEPRAZOLO ALTER è disponibile in formulazione capsule gastroresistenti da 10 e 20 mg.

4.1 Indicazioni terapeutiche

Le capsule di Omeprazolo Alter sono indicate nel:

Adulti

- Trattamento di ulcere duodenali
- Prevenzione di recidive di ulcere duodenali
- Trattamento di ulcere gastriche
- Prevenzione di recidive di ulcere gastriche
- Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* (*H. pylori*) in ulcera peptica in associazione con una terapia antibiotica appropriata
- Trattamento di ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS)
- Prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di farmaci anti-infiammatori non steroidei (FANS) in pazienti a rischio
- Trattamento dell'esofagite da reflusso
- Mantenimento a lungo termine in pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite da reflusso
- Trattamento della malattia da reflusso gastroesofageo sintomatico
- Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison

Uso pediatrico

Bambini di età superiore a 1 anno e ≥ 10 kg

- Trattamento dell'esofagite da reflusso
- Trattamento sintomatico della pirosi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo

Bambini ed adolescenti di età superiore a 4 anni

- In associazione con una terapia antibiotica nel trattamento di ulcera duodenale causata da *H. pylori*

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia in adulti

Trattamento di ulcere duodenali

La dose raccomandata di Omeprazolo Alter in pazienti con un'ulcera duodenale attiva è 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti si ottiene un miglioramento della sintomatologia dolorosa nell'arco di 2 settimane. Nei pazienti non completamente guariti dopo il trattamento iniziale, la guarigione generalmente si ottiene prolungando il trattamento per altre 2 settimane. In pazienti affetti da ulcera duodenale severa con 40 mg di Omeprazolo Alter in un'unica somministrazione giornaliera si è ottenuta la guarigione, generalmente in 4 settimane.

Prevenzione di recidive di ulcere duodenali

Per la prevenzione di recidive di ulcere duodenali in pazienti *H. pylori* negativo o quando l'eradicazione dell'*H. Pylori* non è possibile, la dose raccomandata di Omeprazolo Alter è di 20 mg al giorno. In alcuni pazienti una dose da 10 mg può essere sufficiente. In caso di mancata risposta alla terapia, la dose può essere aumentata a 40 mg una volta al giorno.

Trattamento di ulcere gastriche

La dose raccomandata di Omeprazolo Alter è di 20 mg una volta al giorno. Generalmente le ulcere guariscono entro 4 settimane; nei pazienti non completamente guariti in quest'arco di tempo, proseguire il trattamento con la stessa posologia per altre 4 settimane. In pazienti affetti da ulcera duodenale severa con una dose raccomandata di Omeprazolo Alter di 40 mg in un'unica somministrazione giornaliera si è ottenuta la guarigione, generalmente in 8 settimane.

Prevenzione di recidive di ulcere gastriche

Per la prevenzione di recidive in pazienti affetti da ulcera duodenale severa la dose raccomandata di Omeprazolo Alter è di 20 mg al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 40 mg di Omeprazolo Alter una volta al giorno.

*Eradicazione dell'*Helicobacter pylori* in ulcera gastrica*

Per l'eradicazione di *H. Pylori* la prescrizione appropriata degli antibiotici deve considerare la tolleranza individuale del paziente al farmaco e deve fare riferimento alle linee guida locali, regionali e nazionali relative alla resistenza batterica e all'uso e alla prescrizione appropriati degli agenti antibatterici.

- 20 mg di Omeprazolo Alter + 500 mg di claritromicina + 1.000 mg di amoxicillina ciascuna due volte al giorno per una settimana oppure
- 20 mg di Omeprazolo Alter + 250 mg di claritromicina (o in alternativa 500 mg) + 400 mg di metronidazolo (o 500 mg o 500 mg di tinidazolo), ciascuno due volte al giorno per una settimana oppure
- 40 mg di Omeprazolo Alter una volta al giorno + 500 mg di amoxicillina + 400 mg di metronidazolo (o 500 mg o 500 mg di tinidazolo), ciascuno tre volte al giorno per una settimana.

Per ogni ciclo di terapia nel caso in cui il paziente dovesse risultare ancora *H. pylori* positivo, la terapia può essere ripetuta.

Trattamento di ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione di FANS

Nel trattamento di ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione continuativa di FANS la dose raccomandata di Omeprazolo Alter è di 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti si ottiene la guarigione entro 4 settimane. Nei pazienti non completamente guariti dopo il trattamento iniziale, la guarigione generalmente si ottiene prolungando il trattamento per altre 4 settimane.

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

Per la prevenzione di ulcere gastriche e duodenali associate all'assunzione continuativa di FANS in pazienti a rischio (età > 60, anamnesi di ulcere gastriche e duodenali, anamnesi di emorragie del tratto gastro-intestinale superiore) la dose raccomandata di Omeprazolo Alter è di 20 mg una volta al giorno.

Trattamento di esofagite da reflusso

La dose raccomandata di Omeprazolo Alter è di 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti si ottiene la guarigione entro 4 settimane. Nei pazienti non completamente guariti dopo il trattamento iniziale, la guarigione generalmente si ottiene prolungando il trattamento per altre 4 settimane.

Nei pazienti affetti da ulcera duodenale severa con una dose raccomandata di Omeprazolo Alter di 40 mg in un'unica somministrazione giornaliera si è ottenuta la guarigione, generalmente in 8 settimane.

Mantenimento a lungo termine in pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite da reflusso

Per il mantenimento a lungo termine in pazienti in cui si è ottenuta la cicatrizzazione dell'esofagite da reflusso la dose raccomandata di Omeprazolo Alter è di 10 mg una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 20-40 mg di Omeprazolo Alter una volta al giorno.

Trattamento della malattia da reflusso gastro-esofageo sintomatico

La dose raccomandata di Omeprazolo Alter è 20 mg una volta al giorno. Poiché i pazienti possono rispondere adeguatamente anche alla somministrazione di 10 mg/die, può essere appropriato un adattamento individuale della dose.

Se dopo un trattamento di quattro settimane con 20 mg di Omeprazolo Alter al giorno la sintomatologia di norma non regredisce, si consiglia di effettuare ulteriori indagini.

Trattamento della sindrome di Zollinger-Ellison

In pazienti affetti dalla sindrome di Zollinger-Ellison inizialmente il dosaggio deve essere adattato individualmente e proseguito fino a quando clinicamente indicato. La dose iniziale consigliata di Omeprazolo Alter è 60 mg al giorno. In tutti i pazienti con malattia severa, che avevano risposto scarsamente alle altre terapie, è stato mantenuto un controllo efficace e più del 90% dei pazienti si sono mantenuti su dosi di Omeprazolo Alter tra 20 mg e 120 mg/die. Dosaggi giornalieri superiori a 80 mg di Omeprazolo Alter devono essere suddivisi in due somministrazioni giornaliere.

Posologia in bambini

Bambini di età superiore a 1 anno e ≥ 10 kg

Trattamento dell'esofagite da reflusso

Trattamento sintomatico della piroisi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo

Le raccomandazioni posologiche sono le seguenti:

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

Trattamento dell'esofagite da reflusso: La durata del trattamento è 4-8 settimane.

Trattamento sintomatico della piroisi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo: La durata del trattamento è 2-4 settimane. Se la sintomatologia non regredisce di norma entro 2-4 settimane, si consiglia di effettuare ulteriori indagini.

Bambini ed adolescenti di età superiore a 4 anni

Trattamento di ulcera duodenale causata da H. pylori

Nel prescrivere la terapia combinata appropriata è necessario rispettare le linee guida nazionali, regionali e locali relative alla resistenza batterica, alla durata del trattamento (solitamente 7 giorni ma talvolta fino a 14) e all'uso appropriato degli agenti antibatterici.

Il trattamento deve essere controllato da uno specialista.

Le raccomandazioni posologiche sono le seguenti

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

Popolazioni speciali

Funzionalità renale compromessa

Nei pazienti con funzionalità renale compromessa non è necessario modificare il dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

Funzionalità epatica compromessa

Nei pazienti con funzionalità epatica compromessa è in genere sufficiente la dose giornaliera di 10-20 mg (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (> 65 anni)

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

Modo di somministrazione

Si consiglia l'assunzione di Omeprazolo Alter al mattino, preferibilmente lontano dai pasti, deglutendo le capsule intere con circa mezzo bicchiere di acqua. Le capsule non devono essere masticate o frantumate.

Per pazienti con difficoltà di deglutizione e per bambini che possono bere o deglutire cibi semisolidi

I pazienti possono aprire la capsula e deglutire il contenuto direttamente con mezzo bicchiere di acqua, oppure dopo averlo mescolato con liquidi leggermente acidi come ad esempio succhi di frutta o di mela o acqua non gassata. In questi casi la dispersione deve essere ingerita immediatamente (o entro 30 minuti dalla preparazione). Mescolare sempre il contenuto del bicchiere prima di bere e risciacquare il fondo con mezzo bicchiere di acqua.

In alternativa è possibile sciogliere la capsula in bocca e deglutirne il contenuto con l'aiuto di mezzo bicchiere d'acqua. I granuli non devono essere masticati o frantumati.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità ad omeprazolo, ai sostituti benzimidazolici o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

L'omeprazolo come altri inibitori di pompa protonica (PPI) non deve essere somministrato in concomitanza con nelfinavir (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di 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 il trattamento può alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

La co-somministrazione di atazanavir e inibitori della pompa protonica non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5). Se l'associazione di atazanavir e un 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 antiacidi, 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.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti:

Omeprazolo Alter contiene saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale.

È 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, capogiri 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).

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 Alter. 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.

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosi elevate 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.

Interferenza con esami 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 OMEPRAZOLO ALTER 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.

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 da *Salmonella* e *Campylobacter* (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.

L'assunzione di inibitori di pompa protonica può causare alterazione dei risultati dell'*urea breath test* per la ricerca dell'*Helicobacter pylori*. Pertanto la somministrazione di omeprazolo deve essere sospesa 2 settimane prima del test.

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 somministrazione concomitante di omeprazolo.

La co-somministrazione di omeprazolo con 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 raccomandato (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 a 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 alte dosi 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 di farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari maggiori.

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 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

È stato riportato che la somministrazione concomitante di omeprazolo aumenta i livelli sierici di tacrolimus. È necessario aumentare il monitoraggio delle concentrazioni di tacrolimus e della funzione 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 si deve 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 funzione epatica compromessa 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) possono determinare una diminuzione dei livelli sierici di omeprazolo, aumentandone la velocità del metabolismo.

4.6 Gravidanza e allattamento

Tre studi epidemiologici prospettici (più di 1000 risultati esposti) non evidenziano alcun effetto avverso dell'omeprazolo sulla gravidanza o sulla salute del bambino feto/neonato. Omeprazolo può essere usato durante la gravidanza.

Omeprazolo viene secreto nel latte materno ma probabilmente non ha effetti sul bambino se somministrato a dosi terapeutiche.

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

È improbabile che Omeprazolo Alter influenzi la capacità di guidare o usare macchinari. Potrebbero verificarsi reazioni avverse al farmaco come capogiri e disturbi visivi (vedere paragrafo 4.8). In questo caso i pazienti non devono guidare veicoli o usare 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 ($\geq 1/10$), 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).

SOC/frequenza	Reazione avversa
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Raro:	Leucopenia, trombocitopenia
Molto raro:	Agranulocitosi, pancitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
Raro:	Reazioni di ipersensibilità ad es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Raro:	Iponatriemia
Non nota	Ipomagnesiemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune:	Insonnia
Raro:	Agitazione, confusione, depressione
Molto Raro:	Aggressività, allucinazioni
Patologie del sistema nervoso	
Comune:	Cefalea
Non comune:	Capogiri, parestesia, sonnolenza
Raro:	Alterazioni 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, stipsi, diarrea, flatulenza, nausea/vomito
Raro:	Secchezza della bocca, stomatite, candidiasi gastrointestinale, colite microscopica
Patologie epatobiliari	
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
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Non comune:	Dermatite, prurito, eruzione cutanea, orticaria
Raro:	Alopecia, fotosensibilizzazione

Molto Raro:	Eritema multiforme, Sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (NET) (TEN)
Non nota	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Non comune:	Frattura dell'anca, del polso o della colonna vertebrale
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 della sudorazione
Esami diagnostici	
Non nota:	Alterazione dell'urea breath test (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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.

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.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili.

4.9 Sovradosaggio

Esistono informazioni limitate relative agli effetti di sovradosaggio con omeprazolo negli esseri umani. In letteratura vengono riportate dosi sino a 560 mg e sono stati occasionalmente segnalati casi di dosi orali singole sino a 2.400 mg di omeprazolo (120 volte la dose clinica abitualmente raccomandata). In seguito al sovradosaggio di omeprazolo sono stati segnalati nausea, vomito, capogiri, dolori addominali, diarrea e mal di testa. In casi singoli sono stati osservati anche apatia, depressione e confusione.

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: inibitore di pompa protonica, codice ATC: A02BC01

Meccanismo di azione

Omeprazolo, miscela racemica di due enantiomeri, riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione altamente specializzato. Omeprazolo è un inibitore specifico della pompa protonica a

livello della cellula parietale gastrica. Omeprazolo 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 cloridrico 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 di farmacodinamica

Tutti gli effetti di farmacodinamica osservati possono essere spiegati dall'effetto dell'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 ≥ 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 ma 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 ulcerosa 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 sono i fattori più importanti per lo sviluppo della malattia peptica ulcerosa. *H. pylori* è il fattore più importante nello 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 consente una elevata percentuale di guarigione e una remissione a lungo termine della malattia peptica ulcerosa.

Le terapie doppie sono state testate e si sono manifestate meno efficaci rispetto alle terapie triple. Tuttavia possono essere considerate in casi dove la ipersensibilità nota preclude l'uso della combinazione tripla.

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 cistiche 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 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. Questi per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento.

Uso pediatrico

In uno studio non controllato condotto su bambini (da 1 a 16 anni di età) con esofagite da reflusso grave, omeprazolo somministrato in dosi da 0,7 a 1,4 mg/kg ha migliorato il livello di esofagite nel 90% dei casi e ha ridotto in modo significativo i sintomi da reflusso. In uno studio in singolo-cieco, i bambini da 0 a 24 mesi affetti da reflusso gastro-esofageo sono stati trattati con 0,5, 1,0 o 1,5 mg omeprazolo/kg. È stata registrata una diminuzione degli episodi di vomito/rigurgito del 50% dopo 8 settimane di trattamento a prescindere dalla dose.

*Eradicazione di *H. pylori* in bambini*

Uno studio clinico in doppio cieco randomizzato (studio Hélot) ha concluso che omeprazolo, in combinazione con due antibiotici (amoxicillina e claritromicina), è risultato essere sicuro ed efficace nel trattamento dell'infezione da *H. pylori* in bambini di età superiore ai 4 anni con gastriti: percentuale di eradicazione di *H. pylori*: 74,2% (23/31 pazienti) con omeprazolo + amoxicillina + claritromicina rispetto a 9,4% (3/32 pazienti) con amoxicillina + claritromicina. Tuttavia non sono state riportate evidenze di alcun beneficio clinico relativamente ai sintomi dispeptici. Questo studio non ha fornito informazioni su bambini di età inferiore ai 4 anni.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Omeprazolo e magnesio omeprazolo sono sensibili all'ambiente acido e di conseguenza vengono somministrati oralmente in forma di granuli rivestiti da un film gastro-resistente contenuti in capsule o compresse. L'assorbimento di omeprazolo è rapido, con picchi plasmatici circa 1-2 ore dopo la somministrazione della dose. L'assorbimento avviene nel piccolo intestino e si completa in 3-6 ore. La biodisponibilità non è influenzata dalla contemporanea assunzione di cibo. La disponibilità sistemica (biodisponibilità) dopo singola dose orale di omeprazolo è approssimativamente del 40%; essa aumenta a circa il 60% dopo somministrazioni giornaliere ripetute.

Distribuzione

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

Metabolismo

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 ad un'altra isoforma, CYP3A4, responsabile della formazione di omeprazolo sulfone. Conseguenza dell'elevata affinità di omeprazolo a CYP2C19, c'è una potenziale inibizione competitiva e interazione metabolica farmaco-farmaco tra omeprazolo e altri substrati per CYP2C19. Tuttavia a causa della bassa affinità a CYP3A4, omeprazolo non ha potenziale di inibire il metabolismo degli altri substrati di CYP3A4. Inoltre omeprazolo non ha effetto inibitorio sui principali enzimi CYP.

Circa il 3% della popolazione caucasica e il 15-20% della popolazione asiatica manca dell'enzima funzionale CYP2C19. In tali individui, chiamati metabolizzatori poveri, il metabolismo di omeprazolo è probabilmente catalizzato principalmente da CYP3A4. Dopo ripetute somministrazioni giornaliere di 20 mg di omeprazolo, la AUC principale è stata da 5 a 10 volte più elevata nei metabolizzatori poveri rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 funzionale (metabolizzatori estesi). I picchi di concentrazione plasmatica media sono

aumentati di 3-5 volte. Queste osservazioni non hanno implicazioni sulla posologia di omeprazolo.

Eliminazione

L'emivita di eliminazione plasmatica di omeprazolo è usualmente inferiore all'ora dopo singolo e ripetuto dosaggio orale una volta al giorno. Nell'intervallo di tempo tra le somministrazioni, omeprazolo è completamente eliminato dal plasma e non ha tendenza all'accumulo quando somministrato una volta al giorno. Almeno l'80% di una dose orale di omeprazolo viene escreta come metaboliti nelle [urine](#), il rimanente è ritrovato nelle feci proveniente primariamente dalla secrezione biliare.

La AUC di omeprazolo aumenta con la somministrazione ripetuta di omeprazolo. Questo aumento è dose dipendente e porta ad una relazione AUC-dose non-lineare dopo somministrazioni ripetute. Questa dose-dipendenza e tempo-dipendenza sono dovute alla diminuzione del primo passaggio metabolico e alla clearance sistemica ed è probabilmente dovuta all'inibizione dell'enzima CYP2C19 causata da omeprazolo e/o dai suoi metaboliti (ad esempio il sulfone).

Nessun metabolita ha effetti sulla secrezione acida gastrica.

Popolazioni di pazienti particolari

Pazienti con disfunzioni epatiche

Il metabolismo di omeprazolo in pazienti affetti da insufficienza epatica è compromesso con conseguente AUC aumentata. Non è stata rilevata tendenza all'accumulo di omeprazolo quando somministrato una volta al giorno.

Pazienti con disfunzioni renali

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

Anziani

Negli anziani (75-79 anni) la velocità del metabolismo è leggermente ridotta.

Bambini

Durante il trattamento a dosi raccomandate in bambini di età superiore ad un anno, le concentrazioni plasmatiche sono risultate simili a quelle degli adulti. In bambini di età inferiore a 6 mesi, la clearance di omeprazolo è bassa a causa della scarsa capacità di metabolizzare 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 e sono state osservate sia in seguito al trattamento con gli antagonisti dei recettori H₂, sia con gli inibitori della pompa protonica e dopo parziale resezione del fondo. Queste modifiche non sono un effetto diretto di nessun singolo principio attivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa, talco, titanio diossido (E171), disodio fosfato diidrato, acido metacrilico copolimero etilacrilato, trietilcitrate, sfere di saccarosio.

Capsula contenitrice: titanio diossido (E171), gelatina, acqua purificata, inchiostro nero

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

Il periodo di validità dopo prima apertura del flacone è 28 giorni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Conservare nella confezione originale.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flacone in polietilene ad alta densità: un flacone contiene 14 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Laboratori Alter S.r.L. – via Egadi 7, 20144 Milano

8. NUMERI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

OMEPRAZOLO ALTER 10 mg capsule rigide gastroresistenti, 14 capsule **in flacone in polietilene** : AIC n. 037176017

OMEPRAZOLO ALTER 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 14 capsule **in flacone in polietilene**: AIC n. 037176029

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/Rinnovo dell'autorizzazione

Determinazione AIFA del 18.12.2007/ Determinazione AIFA del 03.04.2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO