

## RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

### 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg capsule rigide gastroresistenti

### 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg: ogni capsula rigida gastroresistente contiene 20 mg di omeprazolo.

#### Eccipienti con effetti noti:

20 mg: ogni capsula rigida gastroresistente contiene 7,9 mg di lattosio anidro e circa 149,6 mg di saccarosio.

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

### 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg

Capsule rigide di gelatina n. 2 (lunghezza = 18,0 mm), con corpo e cappuccio verde, contenenti granuli con rivestimento enterico di colore bianco o leggermente giallo.

### 4. INFORMAZIONI CLINICHE

#### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Omeprazolo Accord Healthcare è indicato negli adulti e nei bambini di età superiore a 1 anno e con peso corporeo  $\geq 10$  kg.

Omeprazolo Accord Healthcare capsule rigide gastroresistenti 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

#### Popolazione pediatrica

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

- Trattamento dell'esofagite da reflusso
- Trattamento sintomatico della pirosi 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 delle ulcere duodenali*

La dose raccomandata nei pazienti con ulcera duodenale attiva è Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la cicatrizzazione avviene entro due settimane. Per quei pazienti con ulcere non completamente cicatrizzate dopo il ciclo iniziale di trattamento, la cicatrizzazione avviene in genere durante un ulteriore periodo di trattamento di due settimane. Nei pazienti con ulcera duodenale scarsamente responsiva, si raccomanda la somministrazione di Omeprazolo Accord Healthcare 40 mg una volta al giorno e la cicatrizzazione si ottiene generalmente entro quattro settimane.

##### *Prevenzione delle recidive di ulcere duodenali*

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 di Omeprazolo Accord Healthcare è di 20 mg una volta al giorno. In alcuni pazienti può essere sufficiente una dose giornaliera di 10 mg. In caso di insuccesso terapeutico, la dose può essere aumentata a 40 mg.

##### *Trattamento delle ulcere gastriche*

La dose raccomandata di Omeprazolo Accord Healthcare è di 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la cicatrizzazione avviene entro quattro settimane. Per quei pazienti con ulcere non completamente cicatrizzate dopo il ciclo di trattamento iniziale, la cicatrizzazione avviene in genere durante un ulteriore periodo di trattamento di quattro settimane. Nei pazienti con ulcera gastrica scarsamente responsiva, si raccomanda l'uso di Omeprazolo Accord Healthcare 40 mg una volta al giorno e la cicatrizzazione si ottiene in genere entro otto settimane.

##### *Prevenzione delle recidive di ulcere gastriche*

Per la prevenzione delle recidive nei pazienti con ulcera gastrica scarsamente responsiva, la dose raccomandata di Omeprazolo Accord Healthcare è di 20 mg una volta al giorno. Se necessario, si può aumentare la dose a Omeprazolo Accord Healthcare 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 del paziente al farmaco e la terapia deve essere intrapresa in funzione dei pattern di resistenza nazionali, regionali e locali e delle linee guida per il trattamento.

- Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicillina 1000 mg, ciascuno due volte al giorno per una settimana, oppure
- Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg + claritromicina 250 mg (alternativamente 500 mg) + metronidazolo 400 mg (o 500 mg o tinidazolo 500 mg), ciascuno due volte al giorno per una settimana oppure
- Omeprazolo Accord Healthcare 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 ciascun regime terapeutico, se il paziente è 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 di Omeprazolo Accord Healthcare è di 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la cicatrizzazione avviene entro quattro settimane. Per quei pazienti con ulcere non completamente cicatrizzate dopo il ciclo di trattamento iniziale, la cicatrizzazione si ottiene generalmente durante un ulteriore periodo di trattamento di quattro settimane.

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

Per la prevenzione delle ulcere gastriche e 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 di Omeprazolo Accord Healthcare è di 20 mg una volta al giorno.

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

La dose raccomandata di Omeprazolo Accord Healthcare è di 20 mg una volta al giorno. Nella maggior parte dei pazienti la cicatrizzazione avviene entro quattro settimane. Per quei pazienti con ulcere non completamente cicatrizzate dopo il ciclo di trattamento iniziale, la cicatrizzazione si ottiene in genere durante un ulteriore periodo di trattamento di quattro settimane.

Nei pazienti con esofagite grave si raccomanda la somministrazione di Omeprazolo Accord Healthcare 40 mg una volta al giorno e la cicatrizzazione si ottiene generalmente entro 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 di Omeprazolo è di 10 mg una volta al giorno. Se necessario, la dose può essere aumentata a 20-40 mg di Omeprazolo Accord Healthcare una volta al giorno.

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

La dose raccomandata di Omeprazolo Accord Healthcare è di 20 mg al giorno. I pazienti possono rispondere adeguatamente alla dose di 10 mg al giorno, pertanto deve essere presa in considerazione l'aggiustamento individuale della dose.

Se non viene raggiunto il controllo sintomatico dopo quattro settimane di trattamento con Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg al giorno, si raccomanda di effettuare ulteriori indagini.

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

Nei pazienti con sindrome di Zollinger-Ellison la dose deve essere aggiustata individualmente e il trattamento proseguito fino a quando clinicamente indicato. La dose iniziale raccomandata di Omeprazolo Accord Healthcare è di 60 mg al giorno. Tutti i pazienti con malattia grave, che

avevano risposto in modo inadeguato ad altre terapie, hanno mantenuto un controllo efficace e in più del 90% dei pazienti il controllo è stato mantenuto con dosi di Omeprazolo Accord Healthcare di 20-120 mg al giorno. Dosaggi superiori a 80 mg al giorno di Omeprazolo Accord Healthcare, 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 pirosi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo

Le raccomandazioni posologiche 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:* La durata del trattamento è di 4-8 settimane.

*Trattamento sintomatico della pirosi e del rigurgito acido nella malattia da reflusso gastroesofageo:* La durata del trattamento è di 2-4 settimane. Se non si raggiunge il controllo sintomatico dopo 2-4 settimane, il paziente deve essere sottoposto ad ulteriori accertamenti.

##### Bambini e 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 ufficiali nazionali, regionali e locali riguardanti la resistenza batterica, la durata del trattamento (più comunemente 7 giorni ma talvolta fino a 14 giorni) e l'uso appropriato degli agenti antibatterici.

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

Le raccomandazioni posologiche sono le seguenti:

Peso	Posologia
15-30 kg	Associazione con due antibiotici: Omeprazolo 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: Omeprazolo Accord Healthcare 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: Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg, amoxicillina 1 g e claritromicina 500 mg, si somministrano tutti due volte al giorno per una settimana.

#### Popolazioni speciali

##### Compromissione della funzionalità renale

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

### *Compromissione della funzionalità 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 di età)*

Nei pazienti anziani non è necessario un aggiustamento del dosaggio (vedere paragrafo 5.2).

### Modo di somministrazione

Si raccomanda di prendere Omeprazolo Accord Healthcare al mattino, preferibilmente a digiuno, e di ingerire le capsule 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 in grado di bere o deglutire cibo semisolido*

I pazienti possono aprire la capsula e deglutire il contenuto con mezzo bicchiere d'acqua oppure dopo aver mescolato il contenuto in un liquido leggermente acido, come ad es. succo di frutta o purea di mele o in acqua non gasata. I pazienti devono essere informati che la dispersione deve essere assunta immediatamente (o entro 30 minuti) e che deve essere sempre mescolata appena prima di berla e seguita da mezzo bicchiere d'acqua.

In alternativa i pazienti possono sciogliere la capsula e deglutire i granuli con mezzo bicchiere d'acqua. I granuli con rivestimento enterico non devono essere masticati.

## **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità ad omeprazolo, ai benzimidazoli sostituiti 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 qualsiasi sintomo d'allarme (ad es. significativa perdita di peso non intenzionale, vomito ricorrente, disfagia, ematemesi o melena) e quando si sospetta o è confermata la presenza di ulcera gastrica, deve esserne esclusa la natura maligna in quanto il trattamento potrebbe alleviare i sintomi e ritardare la diagnosi.

La somministrazione contemporanea 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 ritenuta inevitabile, si raccomanda uno stretto monitoraggio clinico (ad es. carica virale) in associazione ad 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, 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, è necessario considerare 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 omeprazolo e clopidogrel.

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosi elevate e per lunghi periodi di tempo (>1 anno), possono aumentare in modo modesto il rischio di frattura dell'anca, del polso e della colonna vertebrale, soprattutto in pazienti anziani o in presenza di altri fattori di rischio noti. Studi osservazionali suggeriscono che gli inibitori di pompa protonica possono aumentare il rischio complessivo di frattura del 10–40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere il trattamento in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

#### *Ipomagnesiemia*

L'ipomagnesiemia grave è stata segnalata in pazienti trattati con IPP come omeprazolo per almeno tre mesi, e in molti casi per un anno. Possono verificarsi gravi sintomi di ipomagnesiemia come stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, capogiri e aritmia ventricolare ma inizialmente possono manifestarsi in modo insidioso ed essere trascurati. Nella maggior parte dei pazienti, l'ipomagnesiemia è migliorata dopo l'assunzione di magnesio e interruzione dell'inibitore di pompa protonica.

Gli operatori sanitari devono considerare la misurazione dei livelli di magnesio prima di iniziare il trattamento con IPP e periodicamente durante il trattamento nei pazienti in terapia per un periodo prolungato o che assumono IPP con digossina o con farmaci che possono causare ipomagnesiemia (es. diuretici).

#### *Interferenza con test di laboratorio*

L'aumento del livello di CgA (cromogranina A) può interferire con le indagini per tumori neuroendocrini. Per evitare questa interferenza, il trattamento con omeprazolo deve essere temporaneamente interrotto cinque giorni prima delle misurazioni della CgA (vedere paragrafo 5.1).

#### Popolazione pediatrica

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

Omeprazolo Accord Healthcare contiene lattosio e saccarosio.

I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio o al fruttosio, deficit di Lapp lattasi o da malassorbimento di glucosio-galattosio o sucralasi-isomaltasi non devono assumere questo medicinale.

Il trattamento con inibitori di pompa protonica può causare un leggero aumento del rischio di infezioni gastrointestinali come quelle 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 sottoposti a controlli regolari.

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

#### Effetti 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 somministrazione concomitante di omeprazolo e nelfinavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3). La somministrazione concomitante 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 somministrazione concomitante 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. È tuttavia necessario esercitare cautela quando omeprazolo viene somministrato a dosi elevate in pazienti anziani. Pertanto il monitoraggio terapeutico della digossina deve 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 somministrati contemporaneamente. Quando clopidogrel e omeprazolo sono stati somministrati contemporaneamente, si è avuta una diminuzione dell'inibizione media dell'aggregazione piastrinica (IPA) del 47% (24 ore) e del 30% (Giorno 5). In un altro studio è stato dimostrato che la somministrazione di clopidogrel e omeprazolo in tempi differenti non previene la loro interazione che risulta promossa dall'effetto inibitorio di omeprazolo sul CYP2C19. Sono stati riportati dati inconsistenti, da studi osservazionali e clinici, sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari maggiori.

#### *Altri principi attivi*

L'assorbimento di posaconazolo, erlotinib, chetoconazolo e itraconazolo è significativamente ridotto e di conseguenza l'efficacia clinica può essere compromessa. L'uso concomitante di posaconazolo e 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 ridotto e l'esposizione a queste sostanze a livello sistemico aumentata. Esempi di questi farmaci sono R-warfarin e altri antagonisti della vitamina K, cilostazolo, diazepam e fenitoina.

#### *Cilostazolo*

Omeprazolo somministrato a dosi di 40 mg in volontari sani in uno studio cross-over, ha aumentato la  $C_{max}$  e l'AUC di cilostazolo del 18% e del 26% rispettivamente, e di uno dei suoi metaboliti attivi del 29% e del 69% rispettivamente.

#### *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 devono effettuare il monitoraggio e un'ulteriore aggiustamento della dose al termine del trattamento con omeprazolo.

#### Meccanismo sconosciuto

##### *Saquinavir*

La somministrazione concomitante di omeprazolo e saquinavir/ritonavir ha prodotto un aumento dei livelli plasmatici di saquinavir fino al 70% circa, con una buona tollerabilità in pazienti positivi all'HIV.

##### *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 a dosi elevate, si deve considerare una sospensione temporanea dell'omeprazolo.

#### Effetti di altri principi attivi sulla farmacocinetica dell'omeprazolo

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

Poiché omeprazolo viene 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. Il trattamento concomitante con voriconazolo determina un'esposizione più che raddoppiata ad omeprazolo. Poiché la somministrazione di dosi elevate di omeprazolo è stata ben tollerata, in genere non è 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 se è indicato il trattamento a lungo termine.

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

Principi attivi induttori del CYP2C19 o del CYP3A4 o di entrambi (come rifampicina e ipericorba di San Giovanni) 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 1.000 esiti di pazienti esposti) indicano assenza di effetti avversi dell'omeprazolo sulla gravidanza o sulla salute del feto/neonato. Omeprazolo può essere utilizzato 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**

È improbabile che Omeprazolo Accord Healthcare possa influenzare la capacità di guidare 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 o usare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

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

Le seguenti reazioni avverse al farmaco, identificate o sospette, sono state evidenziate nel programma di studi clinici con omeprazolo e dopo la commercializzazione.

Nessuna è risultata correlata alla dose. Le reazioni avverse elencate di seguito sono classificate secondo la frequenza e il Sistema di classificazione per Organo (SOC). Le classi di frequenza sono definite secondo la 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
<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
Raro:	Leucopenia, trombocitopenia
Molto raro:	Agranulocitosi, pancitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
Raro:	Reazioni di ipersensibilità, ad es. febbre, angioedema e reazione/shock anafilattico
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
Raro:	Iponatremia
Non nota	Ipomagnesiemia (vedere paragrafo 4.4)
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
Non comune:	Insonnia
Raro:	Agitazione, confusione, depressione
Molto raro:	Aggressione, allucinazioni
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
Comune:	Cefalea
Non comune:	Capogiri, parestesia, sonnolenza
Raro:	Alterazione 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
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
Molto raro:	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)
<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)
Raro:	Artralgia, mialgia
Molto raro:	Debolezza muscolare
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
Raro:	Nefrite interstiziale
<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

#### Popolazione pediatrica

La sicurezza dell'omeprazolo è stata valutata su un totale di 310 bambini di età compresa tra 0 e 16 anni, affetti da malattia acido-correlata. Sono disponibili dati limitati sulla sicurezza 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.

#### **4.9 Sovradosaggio**

Sono disponibili informazioni limitate sugli effetti del sovradosaggio con omeprazolo nell'uomo. In letteratura sono state descritte dosi fino a 560 mg e sono stati occasionalmente segnalati casi di singole dosi orali fino a 2400 mg di omeprazolo (120 volte la dose clinica abitualmente raccomandata). Sono stati segnalati nausea, vomito, capogiri, dolore addominale, diarrea e cefalea. In casi singoli sono stati osservati apatia, depressione e confusione.

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

### **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

#### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

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

#### Meccanismo d'azione

Omeprazolo, miscela racemica di due enantiomeri, riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo d'azione altamente specializzato. È un inibitore specifico di pompa protonica nella cellula parietale. Agisce rapidamente e promuove un controllo attraverso l'inibizione reversibile della secrezione acida gastrica con una sola somministrazione giornaliera.

Omeprazolo è una base debole e viene concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canali intracellulari all'interno della cellula parietale, dove inibisce l'enzima H<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPasi-la pompa protonica. Questo effetto 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 possono essere spiegati dall'effetto dell'omeprazolo sulla secrezione acida.

#### *Effetto 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 massimo effetto entro 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 il picco di secrezione acida, dopo la 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 periodo medio di 17 ore su 24 ore nei pazienti con ulcera duodenale.

Come conseguenza della riduzione della secrezione acida e dell'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.

#### *Effetto sull'*H. pylori**

*H. pylori* è associato alla malattia peptica acida che comprende la malattia ulcerosa duodenale e gastrica. *H. pylori* è considerato il principale fattore dello sviluppo di gastrite. L'acido gastrico insieme a *H. pylori* rappresentano i più importanti fattori dello sviluppo della malattia peptica ulcerosa. *H. pylori* è il principale fattore dello sviluppo della gastrite atrofica che è associata ad un aumentato rischio di sviluppo di tumori gastrici.

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.

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

#### *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. Questi cambiamenti sono la conseguenza fisiologica della pronunciata inibizione della secrezione acida e sono di natura benigna e reversibile.

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

Durante il trattamento con medicinali antisecretori la gastrina sierica aumenta in risposta alla riduzione della secrezione acida. Anche la Cromogranina A (CgA) aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. L'aumento del livello di CgA può interferire con le indagini per i tumori neuroendocrini. Le segnalazioni in letteratura indicano che il trattamento con gli inibitori di pompa protonica deve essere interrotto almeno 5 giorni prima della misurazione della CgA. Se i

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

In alcuni pazienti (sia pediatrici che adulti), durante il trattamento a lungo termine con omeprazolo, è stato osservato un aumento del numero delle cellule ECL, probabilmente correlato all'aumento dei livelli di gastrina sierica. I risultati non sono considerati clinicamente significativi.

#### Popolazione pediatrica

In uno studio non controllato con bambini (di età compresa tra 1 e 16 anni) affetti da grave esofagite da reflusso, omeprazolo, a dosi comprese tra 0,7 e 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 malattia da reflusso gastroesofageo clinicamente diagnosticata sono stati trattati con 0,5, 1,0 o 1,5 mg di omeprazolo/kg. La frequenza degli episodi di vomito/rigurgito è diminuita del 50%, dopo 8 settimane di trattamento, indipendentemente dalla dose.

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

Uno studio clinico randomizzato in doppio cieco (studio Hélot) ha stabilito che omeprazolo in associazione con due antibiotici (amoxicillina e claritromicina) è risultato sicuro ed efficace 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 rispetto al 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 ai 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 per via orale in forma di granuli con rivestimento enterico 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 dell'omeprazolo avviene nell'intestino tenue e si completa generalmente entro 3-6 ore. L'assunzione concomitante di cibo non influisce sulla biodisponibilità. La disponibilità sistemica (biodisponibilità) dopo una singola dose orale di omeprazolo è pari a circa il 40%. Dopo somministrazione giornaliera ripetuta, la biodisponibilità aumenta di 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 suo metabolismo dipende dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione di idrossiomeprazolo, il principale metabolita plasmatico. La parte rimanente è dipendente da un'altra isoforma specifica, il 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 con altri substrati del CYP2C19. Tuttavia, a causa della scarsa affinità per il CYP3A4, omeprazolo non ha alcuna capacità di inibire il metabolismo di altri substrati del CYP3A4. Inoltre, omeprazolo non ha alcun effetto inibitore sui principali enzimi del CYP.

Circa il 3% della popolazione caucasica ed il 15-20% delle popolazioni asiatiche presenta una carenza di funzionalità dell'enzima CYP2C19 e sono definiti metabolizzatori lenti. In questi soggetti il metabolismo di omeprazolo viene probabilmente maggiormente catalizzato dal

CYP3A4. Dopo somministrazione ripetuta di 20 mg di omeprazolo 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 alcuna tendenza all'accumulo durante la somministrazione singola giornaliera. Circa l'80% di una dose orale di omeprazolo viene escreto nelle urine sotto forma di metaboliti, il rimanente si ritrova nelle feci, proveniente principalmente dalla secrezione biliare.

L'AUC di omeprazolo aumenta dopo somministrazione ripetuta. 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 un'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 della funzionalità epatica*

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

##### *Compromissione della funzionalità renale*

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

##### *Anziani*

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

##### *Pazienti pediatrici*

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**

In studi su ratti trattati per tutta la vita con omeprazolo sono stati rilevati iperplasia delle cellule gastriche ECL e tumori carcinoidi. Questi cambiamenti sono il risultato di una elevata ipergastrinemia secondaria all'inibizione acida. Risultati simili sono stati ottenuti in seguito al trattamento con antagonisti del recettore H<sub>2</sub>, inibitori di pompa protonica e dopo parziale resezione del fondo. Pertanto, questi cambiamenti non sono imputabili ad un effetto diretto di alcun singolo principio attivo.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Sfere di zucchero (nucleo)  
Lattosio anidro  
Sodio laurilsolfato  
Disodio idrogeno fosfato dodecaidrato  
Ipromellosa  
Idrossipropilcellulosa  
Ipromellosa ftalato  
Dietilftalato

Capsula di Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg:  
Gelatina  
Indaco carminio (E132)  
Giallo chinolina (E104)

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente

## **6.3 Periodo di validità**

2 anni.

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

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.  
Conservare nella confezione originale per proteggere il medicinale dall'umidità.

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

Blister di alluminio/PA/alluminio/PVC

Omeprazolo Accord Healthcare 20 mg è fornito in blister, contenenti 7, 14, 28, 30, 60 o 500 capsule rigide gastroresistenti.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

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

Nessuna istruzione particolare lo smaltimento.

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

Accord Healthcare Limited,  
Sage House, 319 Pinner Road,  
North Harrow HA1 4HF, Middlesex, Regno Unito

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

042298012 - "20 MG CAPSULE RIGIDE GASTRORESISTENTI" 7 CAPSULE IN BLISTER  
AL/PA/AL/PVC

042298024 - "20 MG CAPSULE RIGIDE GASTRORESISTENTI" 14 CAPSULE IN BLISTER  
AL/PA/AL/PVC  
042298036 - "20 MG CAPSULE RIGIDE GASTRORESISTENTI" 28 CAPSULE IN BLISTER  
AL/PA/AL/PVC  
042298048 - "20 MG CAPSULE RIGIDE GASTRORESISTENTI" 30 CAPSULE IN BLISTER  
AL/PA/AL/PVC  
042298051 - "20 MG CAPSULE RIGIDE GASTRORESISTENTI" 60 CAPSULE IN BLISTER  
AL/PA/AL/PVC  
042298063 - "20 MG CAPSULE RIGIDE GASTRORESISTENTI" 500 CAPSULE IN BLISTER  
AL/PA/AL/PVC

**9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO  
DELL'AUTORIZZAZIONE**

**10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Agenzia Italiana del Farmaco