

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ZOLANTRAC 20 mg capsule rigide gastroresistenti

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula contiene 20 mg di omeprazolo

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula rigida gastroresistente

20 mg: capsule di gelatina dura con corpo e testa di colore azzurro contenenti granuli gastroresistenti.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Zolantrac capsule è indicato per il trattamento dei sintomi da reflusso (ad es. pirosi, rigurgito acido) negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia negli adulti

La dose consigliata è di 20 mg, una volta al giorno, per 14 giorni.

Potrebbe essere necessario assumere le capsule per 2-3 giorni consecutivi per avere un miglioramento dei sintomi.

La maggior parte dei pazienti ha una completa risoluzione della pirosi entro 7 giorni. Una volta che è stata raggiunta una completa risoluzione dei sintomi, il trattamento deve essere interrotto.

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, Zolantrac deve essere assunto sotto consiglio del medico (vedere paragrafo 5.2).

Anziani (>65 anni)

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

Metodo di somministrazione

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

Per i pazienti con difficoltà a deglutire

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 benzimidazolici 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 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 la risposta sintomatica alla terapia potrebbe ritardare una corretta diagnosi.

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

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

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

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

I pazienti con sintomi ricorrenti a lungo termine di dispepsia o pirosi dovrebbero andare dal medico ad intervalli regolari. In particolare i pazienti di età superiore a 55 anni che assumono quotidianamente medicinali da banco (OTC, medicinali senza obbligo di prescrizione) per dispepsia o pirosi devono informare il loro farmacista o medico.

I pazienti devono essere avvisati di consultare un medico nel caso in cui:

- Abbiano avuto precedente ulcera gastrica o abbiano subito interventi chirurgici gastro-intestinali
- Siano in trattamento sintomatico continuo per dispepsia o pirosi da 4 o più settimane
- Abbiano ittero o siano affetti da epatopatia grave
- Abbiano un'età superiore a 55 anni e i loro sintomi siano nuovi o siano recentemente cambiati.

I pazienti non devono assumere omeprazolo come trattamento di prevenzione.

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.

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 Zolantrac. La comparsa di LECS in seguito a un trattamento con un inibitore della pompa protonica può accrescere il rischio di insorgenza di LECS con altri inibitori della pompa protonica.

Interferenza con esami di laboratorio

Un livello aumentato di Cromogranina A (CgA) può interferire con gli esami diagnostici per tumori endocrini. Per evitare tale interferenza, il trattamento con Zolantrac 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.

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

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

sulle implicazioni cliniche di questa interazione farmacocinetica/farmacodinamica in termini di eventi cardiovascolari maggiori.

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 Gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

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

Le seguenti reazioni avverse, identificate o sospette, sono state evidenziate durante le sperimentazioni cliniche con omeprazolo e dopo la commercializzazione. In nessun caso è stata stabilita una correlazione con la dose di farmaco somministrata. Gli effetti indesiderati sono classificati in base alla frequenza e al Sistema di Classificazione per Organo (SOC). Le classi di frequenza sono definite in base alla seguente convenzione: Molto comune ($\geq 1/10$), 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).

Classificazione per sistemi e organi /frequenza	Effetti indesiderati
--	-----------------------------

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:	Iponatremia
Molto raro:	Ipomagnesiemia
Disturbi psichiatrici	
Non comune:	Insomnia
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, polipi della ghiandola fundica (benigni)
Raro:	Secchezza delle fauci, stomatite, candidosi 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 (TEN)
Non nota:	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere il paragrafo 4.4)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
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' <i>urea breath test</i> (vedere paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego).

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 <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazione-avversa>.

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: Inibitori di pompa protonica, Codice ATC: A02BC01

Meccanismo di azione

Omeprazolo, miscela racemica di due enantiomeri attivi, riduce la secrezione acida gastrica mediante un meccanismo di azione altamente specializzato. Omeprazolo è un inibitore specifico di pompa protonica a livello delle cellule parietali gastriche. Agisce rapidamente e promuove un controllo reversibile dell'inibizione della secrezione acida gastrica con una sola somministrazione giornaliera.

Omeprazolo è una base debole ed è concentrato e convertito nella forma attiva nell'ambiente fortemente acido dei canalicoli intracellulari all'interno delle cellule parietali, dove inibisce la H⁺ K⁺ -ATPasi - pompa protonica. Quest'azione sull'ultima tappa del processo di formazione dell'acido gastrico è dose-dipendente e provoca un'inibizione altamente efficace della secrezione acida, sia di quella basale, sia di quella stimolata, indipendentemente dallo stimolo utilizzato.

Effetti farmacodinamici

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

Effetti sulla secrezione acida gastrica

La somministrazione 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 e non alla reale concentrazione plasmatica ad un tempo determinato.

Non è stata osservata tachifilassi durante il trattamento con omeprazolo.

Altri effetti correlati all'inibizione acida

Durante il trattamento a lungo termine è stato osservato un aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche che rappresentano la fisiologica conseguenza della pronunciata inibizione della secrezione acida. Dette formazioni sono di natura benigna e reversibili.

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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.

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 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.

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 della funzionalità epatica

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

Compromissione della funzionalità renale

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

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

cellulosa microcristallina
idrossipropilcellulosa basso-sostituita
mannitolo
croscarmellosa sodica
polisorbato 80
povidone K-30
arginina
sodio laurilsolfato
glicina
magnesio carbonato leggero
ipromellosa
copolimero acido metacrilico-etilacrilato
trietile citrato
sodio idrossido
titanio diossido
talco
gelatina
indaco carminio (E-132)

titanio diossido
acqua.

6.2 Incompatibilità

Non pertinente

6.3 Periodo di validità

2 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare a temperatura non superiore ai 30 °C

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 7 o 14 capsule.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Aurobindo Pharma (Italia) S.r.l., via San Giuseppe 102, 21047 Saronno (VA) - Italia

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

ZOLANTRAC 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 7 capsule - A.I.C.: 037949029

ZOLANTRAC 20 mg capsule rigide gastroresistenti, 14 capsule - A.I.C.: 037949017

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data di prima autorizzazione: Dicembre 2007

Data del rinnovo più recente: 16/07/2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO