

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Omeprazolo SOS 40 mg polvere per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 42.6 mg di omeprazolo sodico equivalente a 40 mg di omeprazolo. Dopo ricostituzione e diluizione, 1 ml di soluzione contiene 0.426 mg di omeprazolo sodico equivalente a 0.4 mg di omeprazolo.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per soluzione per infusione (Polvere per infusione)

L'intervallo di pH nel glucosio è di circa 8,9-9,5 e nel cloruro di sodio 0,9%, 9,3-10,3.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Omeprazolo SOS 40 mg polvere per soluzione per infusione per uso endovenoso è indicato come un'alternativa alla terapia orale per le seguenti indicazioni:

Adulti

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Alternativa alla terapia orale

Omeprazolo SOS 40 mg polvere per soluzione per infusione IV 40 mg una volta al giorno è raccomandato in pazienti per i quali l'uso di prodotti medicinali per via orale è inappropriato. In pazienti con Sindrome di Zollinger-Ellison la dose iniziale raccomandata di Omeprazolo SOS 40 mg polvere per soluzione per infusione somministrata per via endovenosa è 60 mg al giorno. Possono essere necessarie dosi giornaliere più elevate e la dose deve essere adattata individualmente. Quando il dosaggio eccede i 60 mg al giorno, la dose deve essere suddivisa e somministrata due volte al giorno.

Omeprazolo SOS 40 mg polvere per soluzione per infusione deve essere somministrato attraverso un'infusione endovenosa della durata di 20-30 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione del prodotto prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Pag. 1 a 11

Popolazioni speciali

Compromissione della funzionalità renale

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio nei pazienti con compromissione della funzionalità renale (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)

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Esiste un'esperienza limitata con Omeprazolo SOS 40 mg polvere per soluzione per infusione per l'uso endovenoso nei bambini.

4.3 Controindicazioni

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

Omeprazolo come altri inibitori della 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 (ad 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 terapia può alleviare i sintomi e ritardare la 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 uno stretto 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 evitato l'uso concomitante di omeprazolo e clopidogrel.

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

E' stata osservata grave ipomagnesiemia in pazienti trattati con gli inibitori di pompa protonica (PPI) come omeprazolo per almeno tre mesi e in molti casi per un anno. Possono verificarsi gravi sintomi di ipomagnesiemia quali stanchezza, tetania, delirio, convulsioni, vertigini e aritmia ventricolare ma essi si possono manifestare inizialmente in modo insidioso ed essere trascurati. L'ipomagnesiemia nella

maggior parte dei pazienti è migliorata dopo l'assunzione di magnesio e la sospensione 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 nei pazienti in terapia per un periodo presumibilmente prolungato o che assumono IPP con digossina o medicinali che possono causare ipomagnesemia (ad esempio diuretici).

Gli inibitori di pompa protonica, specialmente se utilizzati a dosaggi elevati e per periodi prolungati (> 1 anno), possono causare un lieve aumento 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 possono aumentare il rischio complessivo di frattura dal 10% al 40%. Tale aumento può essere in parte dovuto ad altri fattori di rischio. I pazienti a rischio di osteoporosi devono ricevere le cure in base alle attuali linee guida di pratica clinica e devono assumere un'adeguata quantità di vitamina D e calcio.

Interferenza con test di laboratorio

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

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.

Lupus eritematoso cutaneo subacuto (LECS)

Gli inibitori della pompa protonica sono associati con casi molto rari di LECS. Se le lesioni si verificano, soprattutto nelle zone della pelle esposte al sole, e se sono accompagnate da artralgia, il paziente deve prontamente chiedere aiuto al medico il quale dovrebbe prendere in considerazione l'interruzione della somministrazione di Omeprazolo SOS. Il LECS dopo un precedente trattamento con un inibitore della pompa protonica può aumentare il rischio di LECS con altri inibitori 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 somministrazione concomitante 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

Studi in soggetti sani hanno mostrato un'interazione farmacocinetica (PK/farmacodinamica (PD) tra clopidogrel (330 mg dose di carico/75 mg dose di mantenimento) e omeprazolo (80 mg p.o. al giorno) con una conseguente ridotta esposizione al metabolita attivo di clopidogrel in media del 46% e una riduzione massima dell'inibizione (ADP indotta) dell'aggregazione piastrinica in media del 16%.

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

Altri principi attivi

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

Principi attivi metabolizzati dal CYP2C19

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

Cilostazolo

omeprazolo, somministrato alla dose di 40 mg in soggetti 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 effettua 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% associato a 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 si deve considerare una temporanea sospensione dell'omeprazolo.

Effetti degli altri principi attivi sulla farmacocinetica di omeprazolo

Inibitori del CYP2C19 e/o CYP3A4

Poichè omeprazolo è metabolizzato dal CYP2C19 e dal CYP3A4, i principi attivi noti come inibitori del CYP2C19 o del CYP3A4 (come claritromicina e voriconazolo) possono aumentare i livelli sierici di omeprazolo, diminuendone la velocità di metabolizzazione. La co-somministrazione di voriconazolo determina un'esposizione più che raddoppiata a 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 noti come induttori del CYP2C19 o del CYP3A4 o di entrambi (come rifampicina ed erba di S. Giovanni, iperico) possono determinare una diminuzione dei livelli sierici di omeprazolo, aumentandone la velocità di metabolizzazione.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

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

Allattamento

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

Fertilità

Studi sugli animali trattati con la miscela racemica di omeprazolo, somministrata per via orale, non hanno indicato effetti sulla fertilità.

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

E' improbabile che Omeprazolo SOS 40 mg polvere per soluzione per infusione 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

Riassunto del profilo di sicurezza

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

Tabella delle reazioni avverse

Le seguenti reazioni avverse sono state identificate o sospettate durante il programma di sperimentazioni cliniche per omeprazolo e dopo la commercializzazione. In nessuno caso è stata stabilita una correlazione con la dose di farmaco somministrata. Gli effetti indesiderati sotto riportati 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 ($\geq 1/100, < 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000, < 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), 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:	Iponatremia
Non nota:	Ipomagnesiemia; una grave ipomagnesiemia può indurre ipocalcemia. L'ipomagnesiemia può anche essere associata con ipocalcemia.
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:	Alterazione del gusto
Patologie dell'occhio	
Raro:	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	
Non comune:	Vertigini
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Raro:	Broncospasmo
Patologie gastrointestinali	
Comune:	Dolore addominale, costipazione, diarrea, flatulenza, nausea/vomito, polipi della ghiandola fundica (benigni)
Raro:	Secchezza delle fauci, stomatite, candidiasi gastrointestinale
Non nota:	Colite microscopica
Patologie epatobiliari	
Non comune:	Aumento 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, fotosensibilità
Molto raro:	Eritema multiforme, sindrome di Stevens-Johnson, necrolisi epidermica tossica (TEN)
Non Nota	Lupus eritematoso cutaneo subacuto (vedere sezione 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

Compromissione visiva irreversibile è stata riportata in alcuni casi isolati riguardanti pazienti gravemente malati trattati con omeprazolo per iniezione endovenosa, specialmente a dosi elevate, tuttavia non è stata stabilita una relazione causale.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono disponibili informazioni limitate sugli effetti del sovradosaggio di omeprazolo nell'uomo. 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). Sono stati segnalati nausea, vomito, capogiri, dolori addominali, diarrea e cefalea. In casi singoli sono stati osservati anche apatia, depressione e confusione.

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

Dosi endovenose fino a 270 mg in un singolo giorno e fino a 650 mg in un periodo di tre giorni sono state somministrate durante studi clinici senza reazioni avverse dose-correlate.

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 di azione altamente specializzato. Esso è un inibitore specifico di pompa acida a livello delle cellule parietali. 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 l'enzima $H^+ K^+$ -ATPas - pompa acida. 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.

Effetti farmacodinamici

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

Effetti sulla secrezione acida gastrica

La somministrazione per via endovenosa di omeprazolo produce nell'uomo un'inibizione della secrezione acida gastrica dose-correlata. Al fine di raggiungere immediatamente una riduzione dell'acidità intragastrica simile a quella ottenuta con dosi orali ripetute di 20 mg, si raccomanda la somministrazione di una prima dose di 40 mg per via endovenosa. Ne consegue un'immediata diminuzione dell'acidità intragastrica e una diminuzione media nell'arco di 24 ore di circa il 90% sia per l'iniezione endovenosa che per infusione endovenosa.

L'inibizione della secrezione acida è correlata all'area sotto la curva di concentrazione plasmatica-tempo (AUC) di omeprazolo e non alla reale concentrazione plasmatica ad un tempo determinato. Non è stata osservata tachifilassi durante il trattamento con omeprazolo.

*Effetti sull'*H. pylori**

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

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

Altri effetti correlati all'inibizione acida

Durante il trattamento a lungo termine è stato osservato un aumento della frequenza di comparsa di cisti ghiandolari gastriche. Queste formazioni rappresentano la fisiologica conseguenza della pronunciata inibizione della secrezione acida, 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 diminuita secrezione acida. Anche la Cromogranina A (CgA) aumenta a causa della ridotta acidità gastrica. Il livello aumentato di CgA può interferire con gli esami per tumori neuroendocrini. Le prove disponibili pubblicate suggeriscono che gli inibitori della pompa protonica devono essere sospesi tra i 5 giorni e le 2 settimane prima delle misurazioni della CgA. Questo per consentire ai livelli di CgA, che potrebbero essere falsamente elevati a seguito del trattamento con IPP, di tornare entro il range di riferimento. Se i livelli di CgA e gastrina non sono normalizzati dopo 5 giorni, le misurazioni devono essere ripetute 14 giorni dopo l'interruzione del trattamento con omeprazolo. Un aumento del numero delle cellule ECL, possibilmente correlato ad un aumento dei livelli sierici di gastrina, è stato osservato in alcuni pazienti (sia bambini che adulti) durante il trattamento a lungo termine con omeprazolo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

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

Biotrasformazione

Omeprazolo è completamente metabolizzato dal sistema del citocromo P450 (CYP). La maggior parte del suo metabolismo è dipendente dal CYP2C19 polimorficamente espresso, responsabile della formazione di idrossiomeprazolo, 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 con 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 presentano una carenza di funzionalità dell'enzima CYP2C19 e sono definiti metabolizzatori lenti. In questi individui il metabolismo di omeprazolo è probabilmente maggiormente catalizzato dal CYP3A4. Dopo somministrazioni ripetute di 20 mg di omeprazolo una volta al giorno, l'AUC media è risultata da 5 a 10 volte maggiore nei metabolizzatori lenti rispetto ai soggetti con un enzima CYP2C19 funzionante (metabolizzatori veloci). Le concentrazioni plasmatiche massime presentavano valori da 3 a 5 volte superiori. Questi risultati non hanno implicazioni sulla posologia di omeprazolo.

Eliminazione

La clearance totale plasmatica è di circa 30-40 l/h dopo dose singola. L'emivita di eliminazione plasmatica di omeprazolo è in genere inferiore a un'ora sia dopo somministrazioni giornaliere singole che ripetute.

Omeprazolo viene completamente eliminato dal plasma tra una dose e l'altra e non vi è tendenza all'accumulo durante la somministrazione singola giornaliera. Quasi l'80% di una dose di omeprazolo è escreto nelle urine in forma di metaboliti, il rimanente si ritrova nelle feci, proveniente primariamente dalla secrezione biliare.

Linearità/non-linearità

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

Persone anziane

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nel corso di sperimentazioni effettuate su ratti trattati per tutta la vita con omeprazolo sono stati rilevati iperplasia delle cellule gastriche ECL e carcinoidi. Tali modifiche sono il risultato di una elevata ipergastrinemia secondaria alla inibizione acida. Simili osservazioni sono state fatte in seguito al trattamento con H₂-antagonisti, inibitori di pompa protonica e dopo parziale resezione del fondo. Queste modifiche quindi non sono imputabili ad un effetto diretto di alcun singolo principio attivo.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Disodio edetato,
Sodio idrossido (per la regolazione del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Confezioni integre: 2 anni.

Soluzione ricostituita:

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per 12 ore a 25°C dopo ricostituzione con soluzione per infusione di sodio cloruro 9mg/ml (0.9%) e per 6 ore a 25°C dopo ricostituzione con soluzione per infusione di glucosio 50 mg/ml (5%).

Da un punto di vista microbiologico, il prodotto deve essere usato immediatamente a meno che la ricostituzione sia avvenuta in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flaoncino nell'imballaggio esterno per proteggerlo dalla luce. I flaoncini possono comunque essere conservati fuori dalla scatola in condizioni di normale luminosità ambientale interna fino a 24 ore.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaoncino di vetro incolore borosilicato, tipo I. Tappo in gomma clorobutilica, capsula di chiusura in alluminio e cappuccio in polipropilene.

Confezioni: Flaoncini 5x40 mg, 10x40 mg.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

Preparazione

1. Prelevare con una siringa 5 ml di soluzione per infusione dal flaone o dalla sacca per infusione da 100 ml.
2. Aggiungere questa quantità al flaoncino contenente omeprazolo liofilizzato, agitare bene assicurandosi che omeprazolo sia completamente disiolto.

3. Aspirare nuovamente la soluzione di omeprazolo nella siringa.
4. Trasferire la soluzione nella sacca o nel flacone per infusione.
5. Ripetere i passaggi da 1 a 4 per assicurarsi che tutto l'omeprazolo sia stato trasferito dal flaconcino alla sacca o al flacone per infusione.

Preparazione alternativa per infusioni in contenitori flessibili

1. Usare un ago di trasferimento a doppia punta e collegarlo alla membrana di iniezione della sacca per infusione. Collegare l'altra punta dell'ago al flaconcino contenente omeprazolo liofilizzato.
2. Disciogliere l'omeprazolo pompendo la soluzione per infusione avanti ed indietro dalla sacca per infusione al flacone.
3. Assicurarsi che l'omeprazolo si sia sciolto completamente.

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

Il medicinale non utilizzato o i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

So.Se.PHARMS.r.l.

Via dei Castelli Romani, 22

00071 Pomezia (Roma), Italia

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

042601031 "40 mg Polvere per soluzione per infusione" 1 Flaconcino in vetro da 10 ml;

042601017 - "40 mg Polvere per soluzione per infusione" 5 Flaconcini in vetro da 10 ml;

042601029 "40 mg Polvere per soluzione per infusione" 10 Flaconcini in vetro da 10 ml.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

Prima Autorizzazione: 9 Novembre 2013

Rinnovo: 25 Febbraio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO