

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ultratop 20 mg capsule gastrorezistente

Ultratop 40 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține omeprazol 20 mg.

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține omeprazol 40 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține zahăr 105,8 mg.

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține zahăr 211,6 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă.

Ultratop 20 mg: capsule gastrorezistente cu corp de culoare roz deschis și capac de culoare brun-roz; capsulele conțin pelete de culoare albă până la gălbui sau roz deschis.

Ultratop 40 mg capsulă gastrorezistentă cu corp de culoare brun-roz și capac de culoare roz deschis; capsulele conțin pelete de culoare albă până la gălbui sau roz deschis.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Ultratop capsule este indicat în:

- Tratamentul ulcerelor duodenale
- Prevenția recidivei ulcerelor duodenale
- Tratamentul ulcerelor gastrice
- Prevenția recidivei ulcerelor gastrice
- Eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) din ulceralele peptice, în asociere cu antibiotice adecvate
- Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate utilizării de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)
- Prevenția recidivei ulcerelor gastrice și duodenale asociate utilizării de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții cu risc crescut
- Tratamentul esofagitei de reflux

- Tratamentul de întreținere la pacienții cu esofagită de reflux vindecată
- Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian
- Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

Utilizarea la copii și adolescenți

Copii cu vârsta de peste 1 an și greutatea ≥ 10 kg

- Tratamentul esofagitei de reflux
- Tratamentul simptomatic al pirozizului și regurgitației acide din boala de reflux gastro-esofagian

Copii și adolescenți cu vârsta de peste 4 ani

- În asociere cu antibiotice în tratamentul ulcerului duodenal determinat de *H. Pylori*.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Tratamentul ulcerelor duodenale

Doza recomandată pentru pacienți cu ulcer duodenal activ este Ultop 20 mg, o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea apare după doua săptămâni de tratament. Pentru pacienții care nu se vindecă complet în acest interval, este nevoie de obicei de încă două săptămâni de tratament. În cazul pacienților cu ulcer duodenal refractar la tratament, se recomandă doza de Ultop 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea se obține în interval de 4 săptămâni.

Prevenția recidivei ulcerelor duodenale

În prevenția recidivei ulcerelor duodenale la pacienți cu *H. pylori* negativ sau când eradicarea *H. pylori* nu este posibilă, doza recomandată este de Ultop 20 mg o dată pe zi. La unii pacienți poate fi suficientă doza zilnică de 10 mg. În caz de eșec terapeutic, doza poate fi crescută la 40 mg.

Tratamentul ulcerelor gastrice

Doza recomandată este Ultop 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea apare în decurs de 4 săptămâni. Pentru pacienții care nu se vindecă complet în acest interval, este nevoie de obicei de încă 4 săptămâni de tratament. În cazul pacienților cu ulcer gastric refractar la tratament, se recomandă doza de Ultop 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea se obține în interval de 8 săptămâni.

Prevenția recidivei ulcerelor gastrice

Pentru prevenția recidivei la pacienții cu ulcer gastric refractar la tratament, doza recomandată este Ultop 20 mg o dată pe zi. În caz de necesitate, doza poate fi crescută la Ultop 40 mg o dată pe zi.

Eradicarea H. Pylori în ulcerul peptic

Pentru eradicarea *H. pylori* alegerea antibioticelor se face în funcție de toleranța individuală la medicament, reglementările oficiale locale privind rezistența bacteriană și de ghidurile de tratament.

- Ultop 20 mg + claritromicină 500 mg + amoxicilină 1000 mg, fiecare de două ori pe zi, timp de 1 săptămână, sau
- Ultop 20 mg + claritromicină 250 mg (sau 500 mg) + metronidazol 400 mg (sau 500 mg sau tinidazol 500 mg), fiecare de două ori pe zi, timp de 1 săptămână, sau
- Ultop 40 mg o dată pe zi + amoxicilină 500 mg și metronidazol 400 mg (sau 500 mg sau tinidazol 500 mg) de câte trei ori pe zi, timp de 1 săptămână.

Indiferent de schema terapeutică, dacă pacientul este în continuare *H. pylori* pozitiv, terapia se poate repeta.

Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate utilizării de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)

Pentru tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate utilizării de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS), doza recomandată este Ultop 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea

apare în decurs de 4 săptămâni. Pentru pacienții care nu se vindecă complet în acest interval, este nevoie de obicei de încă 4 săptămâni de tratament.

Prevenția recidivei ulcerelor gastrice și duodenale asociate utilizării de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții cu risc crescut

Pentru prevenția recidivei ulcerelor gastrice și duodenale asociate utilizării de medicamente antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) la pacienții cu risc crescut (vârsta >60 ani, istoric de ulcere gastrice și duodenale, antecedente de hemoragii digestive superioare) doza recomandată este Ultop 20 mg o dată pe zi.

Tratamentul esofagitei de reflux

Doza recomandată este Ultop 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în decurs de 4 săptămâni. Pentru pacienții care nu se vindecă complet în acest interval, este nevoie de obicei de încă 4 săptămâni de tratament.

Pentru pacienții cu esofagită severă, se recomandă Ultop 40 mg o dată pe zi, timp de 8 săptămâni.

Tratamentul de întreținere la pacienții cu esofagită de reflux vindecată

Pentru tratamentul de întreținere la pacienții cu esofagită de reflux vindecată, doza recomandată este Ultop 10 mg o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută la Ultop 20–40 mg o dată pe zi.

Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian

Doza recomandată este Ultop 20 mg o dată pe zi. Pacienții pot răspunde adecvat și la o doză de 10 mg pe zi, de aceea poate fi luată în considerare individualizarea dozei.

Dacă nu a fost obținut controlul simptomelor după 4 săptămâni de tratament cu Ultop 20 mg pe zi, se recomandă investigații suplimentare.

Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, doza trebuie ajustată individual iar tratamentul continuat cât timp este necesar. Doza inițială uzuală este de Ultop 60 mg pe zi, care asigură controlul eficace al bolii la toți pacienții cu boală severă și răspuns inadecvat la alte tratamente, iar la peste 90% dintre pacienți doza de întreținere este de Ultop 20-120 mg pe zi. Pentru doze zilnice mai mari de Ultop 80 mg pe zi, doza trebuie divizată și administrată de două ori pe zi.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta de peste 1 an și greutatea corporală ≥ 10 kg

Tratamentul esofagitei de reflux

Tratamentul simptomatic al pirozisului și regurgitației acide din boala de reflux gastro-esofagian

Dozele recomandate sunt următoarele:

Vârsta	Greutate	Doză
≥ 1 an	10–20 kg	10 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 20 mg o dată pe zi
≥ 2 ani	> 20 kg	20 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 40 mg o dată pe zi

Esofagită de reflux: Durata tratamentului este de 4–8 săptămâni.

Tratamentul simptomatic al pirozisului și regurgitației acide din boala de reflux gastro-esofagian: Durata tratamentului este de 2–4 săptămâni. Dacă nu se obține controlul simptomelor după 2–4 săptămâni, pacientul trebuie investigat suplimentar.

Copii și adolescenți cu vârsta peste 4 ani

Tratamentul ulcerului duodenal determinat de H. pylori

La selectarea asocierii terapeutice adecvate, trebuie luate în considerare reglementările oficiale locale privind rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai frecvent 7 zile, însă uneori până la 14 zile) și utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

Tratamentul trebuie monitorizat de către un medic de specialitate.

Dozele recomandate sunt următoarele:

Greutate	Doză
15–30 kg	Asociere cu două antibiotice: Ultop 10 mg, amoxicilină 25 mg/kg greutate corporală și claritromicină 7,5 mg/kg greutate corporală, administrate împreună de 2 ori pe zi timp de 1 săptămână.
31–40 kg	Asociere cu două antibiotice: Ultop 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritromicină 7,5 mg/kg greutate corporală, administrate împreună de 2 ori pe zi timp de 1 săptămână.
> 40 kg	Asociere cu două antibiotice: Ultop 20 mg, amoxicilină 1 g și claritromicină 500 mg, administrate împreună de 2 ori pe zi timp de 1 săptămână.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică dozele trebuie reduse la 10–20 mg pe zi (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei la vârstnici (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare

Se recomandă administrarea Ultop capsule dimineața, de preferat fără alimente, înghițite întregi cu un pahar cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

La pacienții cu dificultăți de înghițire și la copiii care potbea sau înghiți alimente semi-solide

Pacienții pot desface capsula și înghiți conținutul cu o jumătate de pahar cu apă sau după amestecarea acestuia cu un lichid ușor acid, de exemplu suc de fructe sau piure de mere sau apă plată. Pacienții trebuie atenționați că suspensia obținută trebuie luată imediat (sau în cel mult 30 minutes) și să amestece întotdeauna amestecul înainte de administrare.

Altă metodă de administrare este să sugă capsulele și să înghită peletele cu o jumătate de pahar cu apă. Peletele nu trebuie supte.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la omeprazol, benzimidazoli substituiți sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Similar altor inhibitori ai pompei de protoni (IPP), omeprazolul nu trebuie utilizat concomitent cu nelfinavir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În prezența oricărui simptom alarmant (de ex. o scădere semnificativă și neintenționată în greutate, vărsături recurente, disfagie, hematemeza sau melenă) și în cazul unui ulcer gastric suspectat sau existent, trebuie exclusă posibilitatea caracterului malign înaintea începerii tratamentului cu omeprazol, deoarece tratamentul poate masca simptomele și întârzia diagnosticul.

Administrarea concomitentă de atazanavir și inhibitori de pompă de protoni nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă asocierea atazanavir și un inhibitor de pompă de protoni nu poate fi evitată, se recomandă monitorizare clinică atentă (de exemplu, încărcarea virală), precum și creșterea dozei de atazanavir la 400 mg, sau de ritonavir la 100 mg; doza maximă de omeprazol este de 20 mg.

Omeprazol, ca toate medicamentele care reduc aciditatea gastric, poate scădea absorbția de vitamină B₁₂ (cianocobalamină) datorită hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie luat în considerare la pacienții cu depozite reduse sau factori de risc de reducere a absorbției de vitamină B₁₂ în cadrul unui tratament îndelungat.

Omeprazolul este un inhibitor al enzimei CYP2C19. La inițierea sau întreruperea tratamentului cu omeprazol, trebuie luat în considerare potențialul de interacțiune cu medicamente metabolizate prin intermediul CYP2C19. A fost observată o interacțiune între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Importanța clinică a acestei interacțiuni este necunoscută. Ca precauție, nu se recomandă utilizarea concomitentă a omeprazolului și clopidogrelului.

La pacienții tratați cu IPP, cum este omeprazolul, timp de cel puțin 3 luni și, în cele mai multe cazuri, timp de 1 an, a fost raportată apariția unei hipomagnezemii severe. În cazul hipomagnezemiei pot apărea simptome severe, cum sunt fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, însă acestea pot debuta insidios și pot fi trecute cu vederea. La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagnezemia s-a ameliorat după administrarea magneziului și întreruperea tratamentului cu IPP.

La pacienții la care este necesar tratamentul prelungit cu IPP sau care iau IPP în asociere cu digoxină sau medicamente care determină hipomagnezie (de exemplu, diuretice), personalul medical trebuie să ia în considerare determinarea concentrațiilor magneziului înainte de inițierea tratamentului cu IPP și, ulterior, periodic în timpul tratamentului.

Inhibitorii pompei de protoni, în special utilizați în doze mari și pentru o perioadă îndelungată (>1 an), pot crește ușor riscul fracturilor de șold, ale articulației radiocarpiei și a coloanei vertebrale, predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul total de fractură cu 10–40%. O parte a acestei creșteri se poate datora altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească tratament conform ghidurilor curente de tratament și trebuie să primească cantități adecvate de vitamină D și calciu.

Interferențe cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Ultop trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA și gastrinei nu revin la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Utilizarea inhibitorilor de pompă de protoni (IPP) este asociată cu cazuri foarte rare de lupus eritematos cutanat subacut (LECS). Dacă apar leziuni, în special în zonele expuse razelor solare, și sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze medicului, care trebuie să ia în considerare întreruperea tratamentului cu Nolpaza. Apariția LECS după un tratament anterior cu un PPI, poate crește riscul apariției LECS și cu alți IPP.

Anumiți copii cu afecțiuni cronice pot necesita tratament pe termen lung, deși acest lucru nu este recomandat.

Tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastrointestinale, cum sunt cele cu *Salmonella* și *Campylobacter* (vezi pct. 5.1).

Similar oricăror tratamente îndelungate, în special dacă depășesc perioada de 1 an, trebuie făcute evaluări regulate ale tratamentului.

Ultop conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență de sucroză-isomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele omeprazolului asupra farmacocineticii altor medicamente

Medicamente a căror absorbție depinde de pH

Aciditatea gastrică scăzută din timpul tratamentului cu omeprazol poate determina creșterea sau scăderea absorbției medicamentelor a căror absorbție depinde de pH.

Nelfinavir, atazanavir

Nivelele plasmatiche de nelfinavir și atazanavir scad în cazul administrării concomitente de omeprazol.

Administrarea concomitentă de omeprazol și nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) determină scăderea concentrației medii de nelfinavir cu aproximativ 40% și căderea concentrației medii a metabolitului activ M8 cu aproximativ 75–90%. Interacțiunea poate include și inhibarea CYP2C19.

Administrarea concomitentă de omeprazol și atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) și atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat scăderea cu 75% a concentrațiilor plasmatiche de atazanavir. Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazolului asupra concentrației plasmatiche de atazanavir. Administrarea concomitentă de omeprazol (20 mg o dată pe zi) și atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat scăderea cu aproximativ 30% a concentrațiilor plasmatiche de atazanavir, în comparație cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi.

Digoxină

Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg pe zi) și digoxină, la indivizi sănătoși, a dus la o creștere cu 10% a biodisponibilității digoxinei. Toxicitatea digoxinei a fost rar raportată. Totuși, este necesară precauție la administrare de doze mari de omeprazol la vârstnici. Este necesară monitorizarea terapeutică a digoxinei.

Clopidogrel

Rezultatele studiilor la subiecți sănătoși au demonstrat o interacțiune farmacocinetică (FC)/farmacodinamică (FD) dintre clopidogrel (300 mg doză de încărcare/75 mg doză de întreținere zilnică) și omeprazol (80 mg p.o. zilnic), ceea ce a dus la o scădere a concentrației plasmatiche a metabolitul activ al clopidogrelului, cu o valoare medie de 46% și la o scădere a inhibării maxime a agregării plachetare (indusă de ADP), cu o valoare medie de 16%.

În cadrul studiilor observaționale și al studiilor clinice au fost raportate date inconsecvente privind implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice/farmacodinamice asupra evenimentelor cardiovasculare majore. Ca precauție, utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel trebuie descurajată (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente

Absorbția posaconazolului, erlotinibului, ketoconazolului și itraconazolului este scăzută semnificativ, astfel încât eficacitatea lor clinică poate fi modificată. Se recomandă evitarea utilizării concomitente a posaconazolului și erlotinibului.

Medicamente metabolizate de CYP2C19

Omeprazol este un inhibitor moderat al enzimei CYP2C19, care metabolizează în principal omeprazolul. Astfel, scade metabolizarea medicamentelor asupra cărora acționează, de asemenea, enzima CYP2C19, iar concentrația plasmatică a acestor medicamente crește; de exemplu, R-warfarina și alți antagoniști ai vitaminei K, cilostazol, diazepam și fenitoină.

Cilostazol

Omeprazolul administrat în doză de 40 mg la voluntari sănătoși în cadrul unui studiu încrucișat, a determinat creșterea C_{max} și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, 26%, iar a unuia dintre metaboliții activi, cu 29% și, respectiv, 69%.

Fenitoină

În primele două săptămâni de la inițierea tratamentului cu omeprazol, la ajustarea dozelor de fenitoină și la întreruperea tratamentului cu omeprazol, se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice a fenitoinii și ajustarea în continuare a dozelor.

Mecanism necunoscut

Saquinavir

Administrarea concomitentă de omeprazol și saquinavir/ritonavir a determinat creșterea nivelurilor plasmatice de până la aproximativ 70% pentru saquinavir, precum și o toleranță bună la pacienții infectați cu HIV.

Tacrolimus

Omeprazolul, administrat concomitent, a determinat creșterea nivelurilor plasmatice ale tacrolimus. Se recomandă monitorizarea atentă a concentrațiilor plasmatice ale tacrolimus, a funcției renale (clearance-ul creatininei) și, la nevoie, ajustarea dozei de tacrolimus.

Metotrexat

La administrare concomitentă de metotrexat și IPP, la unii pacienți au fost raportate concentrații plasmatice crescute de metotrexat. La administrarea de metotrexat în doze mari, poate fi luată în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu omeprazol.

Efectele altor medicamente asupra farmacocineticii omeprazolului

Inhibitorii CYP2C19 și/sau CYP3A4

Deoarece omeprazolul este metabolizat de enzimele CYP2C19 și CYP3A4, medicamentele cu efect inhibitor cunoscut asupra enzimelor CYP2C19 sau CYP3A4 (cum sunt claritromicina și voriconazolul) pot determina creșterea nivelurilor plasmatice ale omeprazolului, prin scăderea metabolizării acestuia. Tratamentul concomitent cu voriconazol a determinat creșterea de peste două ori a concentrației plasmatice a omeprazolului. Deoarece dozele mari de omeprazol sunt bine tolerate, în general nu este necesară ajustarea dozelor. Totuși, ajustarea dozelor trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau în cazul unui tratament îndelungat.

Inductorii CYP2C19 și/sau CYP3A4

Medicamentele cunoscute ca inductori ai enzimelor CYP2C19 sau CYP3A4 sau ai ambelor (cum este rifampicina sau sunătoarea) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de omeprazol, prin creșterea metabolizării acestuia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Rezultatele a trei studii epidemiologice prospective (cu peste 1000 subiecți expuși) nu au arătat efecte adverse ale administrării omeprazolului în timpul sarcinii sau asupra sănătății fatului/nou-născutului. Omeprazolul poate fi administrat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Omeprazolul este excretat în laptele matern, dar, la doze terapeutice, este puțin probabil să determine efecte adverse la copil.

Fertilitatea

Studiile la animale cu amestec racemic de omeprazol administrat pe cale orală, nu au indicat efecte în ceea ce privește fertilitatea.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Este puțin probabil ca administrarea Ultop să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pot apărea reacții adverse, cum sunt amețeli și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). În acest caz, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumat al profilului de siguranță

Reacțiile adverse cele mai frecvente (1–10% dintre pacienți) sunt cefaleea, durerea abdominală, constipația, diareea, flatulența și greață/vărsături.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață a medicamentului au rezultat următoarele reacții adverse ale omeprazolului. Acestea nu sunt dependente de doză.

Reacțiile adverse se clasifică în următoarele grupe, în funcție de frecvență:

- Foarte frecvente ($\geq 1/10$)
- Frecvente ($\geq 1/100$ la $< 1/10$)
- Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ la $< 1/100$)
- Rare ($\geq 1/10000$ la $< 1/1000$)
- Foarte rare ($< 1/10000$),
- Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Sisteme de organe/frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	
Rare:	Leucopenie, trombocitopenie
Foarte rare:	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu hipertermie, angioedem și reacție anafilactică /șoc
Tulburări metabolice și de nutriție	
Rare:	Hiponatremie
Cu frecvență necunoscută:	Hipomagnezemie; hipomagnezemia severă poate determina hipocalcemie; hipomagnezemia poate fi asociată, de asemenea, cu hipokaliemia
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Insomnie
Rare:	Agitație, confuzie, depresie
Foarte rare:	Agresivitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli, parestezii, somnolență
Rare:	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	
Rare:	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare:	Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipi ai glandelor fundice (benigni)
Cu frecvență necunoscută	Colită microscopică

Rare:	Xerostomie, stomatită, candidoză gastrointestinală
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Creșterea concentrațiilor enzimelor hepatice
Rare:	Hepatită cu sau fără icter
Foarte rare:	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienți cu afecțiune hepatică preexistentă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Dermatită, prurit, rash, urticarie
Rare:	Alopecie, fotosensibilitate
Foarte rare:	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, epidermoliză toxică necrotică (ETN)
Cu frecvență necunoscută	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Fractură de șold, de articulație radiocarpiană sau coloană vertebrală
Rare:	Artralgie, mialgie
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Rare:	Nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Foarte rare:	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Stare de rău, edeme periferice
Rare:	Hipersudorație

Copii

Siguranța administrării omeprazolului a fost evaluată la un total de 310 copii cu vârsta de la 0 la 16 ani, cu afecțiuni legate de aciditatea gastrică. Mai există date limitate de siguranță dintr-un studiu cu 46 copii cu esofagită erozivă severă, care au primit tratament de întreținere cu omeprazol pe termen îndelungat, de până la 749 zile. Profilul reacțiilor adverse a fost, în general, aceeași ca și pentru adulți atât în cazul tratamentelor scurte, cât și al celor pe termen lung. Nu există date pe termen lung cu privire la efectele tratamentului cu omeprazol asupra pubertății și creșterii.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

4.9 Supradozaj

Nu există date privind efectele supradozajului cu omeprazol la om. În literatură sunt citate doze de până la 560 mg și, ocazional, a fost raportată utilizarea unei doze unice de până la 2400 mg omeprazol (de 120 ori mai mare decât doza recomandată). A apărut greață, vărsături, amețeli, durere abdominală, diaree și cefalee. În cazuri izolate a apărut apatie, depresie și confuzie.

Simptomele descrise au fost tranzitorii, fără efecte severe. La creșterea dozelor, viteza de eliminare a rămas nemodificată (cinetică de prim ordin). În caz de necesitate, tratamentul este simptomatic.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Inhibitori de pompă de protoni, codul ATC: A02BC01.

Mecanism de acțiune

Omeprazolul este un amestec racemic a doi enantiomeri care inhibă secreția gastrică de acid clorhidric printr-un mecanism foarte specific de acțiune asupra pompei de protoni de la nivelul celulelor parietale. Efectul asupra secreției acide este rapid și reversibil, prin administrarea unei doze zilnice unice.

Omeprazolul este o bază slabă, care este concentrată și convertită în forma activă în mediul acid al celulei parietale, unde inhibă enzima $H^+ K^+ -ATPase$ – pompa de protoni. Efectul asupra etapei finale a secreției acidului gastric este dependent de doză și afectează atât secreția de acid bazală cât și pe cea stimulată, indiferent de tipul stimulării.

Efecte farmacodinamice

Toate efectele farmacodinamice observate pot fi explicate prin efectul omeprazolului asupra secreției acidului gastric.

Efectul asupra secreției acidului gastric

Administrarea orală de omeprazol o dată pe zi asigură o inhibare rapidă și eficientă a secreției acide diurne și nocturne, cu un efect maxim după 4 zile de tratament. După administrarea omeprazol 20 mg are loc o scădere medie de cel puțin 80% a secreției acide gastrice la pacienții cu ulcer duodenal, care se menține pentru o perioadă de 24 ore, cu o scădere medie a secreției maxime stimulate cu pentagastrină de aproximativ 70% pentru o perioadă de 24 ore după administrare.

Administrarea orală de omeprazol 20 mg menține un pH intragastric de ≥ 3 pentru o perioadă medie de 17 ore din 24, la pacienții cu ulcer duodenal.

Ca o consecință a scăderii secreției de acid gastric și a acidității intragastrice, în funcție de doză, omeprazolul reduce/normalizează expunerea la acid a esofagului la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian. Inhibarea secreției acide este dependentă de aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) a omeprazolului și nu de concentrația plasmatică la un moment dat.

În timpul tratamentului cu omeprazol nu a fost observată apariția tahifilaxiei.

Efectul asupra H. pylori

Prezența *H. pylori* este asociată cu ulcerul peptic duodenal și gastric. *H. pylori* reprezintă un factor major în apariția gastritei. Împreună cu acidul gastric, *H. pylori* reprezintă factorul major al dezvoltării bolii ulceroase. *H. pylori* reprezintă un factor major în dezvoltarea gastritei atroifice, care este asociată cu un risc crescut de apariție al cancerului gastric.

Eradicarea *H. pylori* cu omeprazol și antibiotice este asociată cu rate înalte de vindecare și remisiune pe timp îndelungat a ulcerelor peptice.

Au fost testate și terapii duale, care s-au dovedit mai puțin eficiente decât terapiile triple. Terapiile duale pot fi utilizate în cazul în care există fenomene de hipersensibilitate care contraindică asocierea triple.

Alte efecte dependente de inhibarea secreției acide

În tratamentul de lungă durată, frecvența apariției chisturilor glandulare gastrice a fost ușor crescută. Aceste modificări reprezintă consecința fiziologică a inhibării pronunțate a secreției acide, sunt benigne și par a fi reversibile.

Scăderea acidității gastrice prin orice mijloace, inclusiv prin utilizarea inhibitorilor pompei de protoni, determină creșterea numărului bacteriilor prezente în mod normal în tractul gastrointestinal. Tratatamentul cu medicamente care reduc aciditatea gastrică poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastrointestinale, cu este aceea cu *Salmonella* și *Campylobacter*.

Pe durata tratamentului cu medicamente antiselectorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatică ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatică ale CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine.

Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni trebuie întrerupt cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de evaluările CgA. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință.

Copii și adolescenți

În cadrul unui studiu necontrolat care a cuprins copii (cu vârsta între 1 până la 16 ani) cu esofagită de reflux severă, omeprazolul în doze cuprinse între 0,7 până la 1.4 mg/kg a ameliorat esofagita în 90% din cazuri și a redus semnificativ simptomele de reflux. Într-un studiu simplu-orb, copii cu vârsta între 0 și 24 de luni diagnosticați cu boală de reflux gastro-esofagian au fost tratați cu omeprazol în doze de 0,5, 1,0 sau 1,5 mg/kg. Frecvența episoadelor de vărsături/regurgitare a scăzut cu 50% după 8 săptămâni de tratament indiferent de doză.

Eradicarea Helicobacter pylori la copii

Un studiu clinic de tip dublu-orb randomizat (studiul Hélot) a concluzionat asupra eficacității și a unei siguranțe acceptabile a omeprazolului în asociere cu două antibiotice (amoxicilină și claritromicină), în tratamentul infecției cu *H. pylori* la copiii cu vârsta de 4 ani și peste cu gastrită: rata de eradicare a *Helicobacter pylori*: 74,2% (23/31 pacienți) în cazul asocierii omeprazol + amoxicilină + claritromicină comparativ cu 9,4% (3/32 pacienți) în cazul asocierii amoxicilină + claritromicină. Cu toate acestea, nu au fost demonstrate beneficiile clinice privind simptomele dispeptice. Acest studiu nu a prezentat nicio informație privind copiii cu vârsta sub 4 ani.

În timpul tratamentului cu medicamente antiselectorii, gastrina crește ca reacție la reducerea secreției acide. De asemenea, CgA crește datorită reducerii secreției gastrice acide. Valorile mari de CgA pot interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. În literatura de specialitate se indică faptul că tratamentul cu inhibitorii pompei de protoni trebuie oprit cu cel puțin 5 zile înainte de măsurarea CgA. Dacă valorile CgA și gastrină nu s-au normalizat după 5 zile, măsurătorile trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu omeprazol.

Un număr sporit de celule ECL, care poate fi asociat cu valori mari ale gastrinei, a fost observat la unii pacienți (atât copii, cât și adulți) pe parcursul tratamentului pe termen lung cu omeprazol. Se consideră că aceste rezultate nu au semnificație clinică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbția

Omeprazolul și omeprazol sare de magneziu sunt instabile în mediul acid și se administrează pe cale orală sub forma unor granule cu înveliș gastrorezistent. Absorbția omeprazolului este rapidă, cu atingerea concentrației plasmatică maxime la aproximativ 1-2 ore după administrare. Absorbția are loc la nivelul intestinului subțire și de obicei devine completă în 3-6 ore. Administrarea concomitentă de alimente nu are efect asupra biodisponibilității. După administrarea unei doze unice orale de omeprazol, biodisponibilitatea este de aproximativ 40%. După administrarea repetată a unei doze unice zilnice, biodisponibilitatea crește la aproximativ 60%.

Distribuție

Volumul aparent de distribuție la starea de echilibru în cazul subiecților sănătoși este de aproximativ 0,3 l/kg greutate corporală. Omeprazolul se leagă de proteinele plasmatică în procent de 97%.

Metabolizare

Omeprazol este metabolizat complet de către sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP). Partea principală a metabolizării omeprazolului este dependentă de polimorfismul CYP2C19, responsabil cu formarea metabolitului principal din plasmă, hidroxiomeprazol. Partea care rămâne este dependentă de altă izoenzimă specifică, CYP3A4, responsabilă cu formarea derivatului sulfonic de omeprazol. Ca o consecință a afinității înalte a omeprazolului pentru CYP2C19, apare potențialul de inhibare competitivă și de interacțiuni metabolice medicament-medicament cu alte substraturi ale CYP2C19. Totuși, datorită afinității scăzute pentru CYP3A4, omeprazolul nu determină inhibarea metabolizării altor substraturi ale CYP3A4. În plus, omeprazolul nu prezintă efect inhibitor asupra enzimelor principale CYP.

Aproximativ 3% din populația de rasă albă și 15–20% dintre populațiile rasei galbene nu prezintă o enzimă CYP2C19 funcțională, de aceea sunt denumite metabolizatori lenți. La asemenea persoane metabolizarea omeprazolului este probabil catalizată în principal de CYP3A4. După administrarea repetată a unei doze unice zilnice de 20 mg omeprazol, valoarea medie a ASC AUC a fost de 5 până la 10 ori mai mare la metabolizatorii lenți, comparativ cu persoanele cu o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori rapizi). Valoarea medie a concentrațiilor plasmatică a fost de asemenea, mai mare de 3 până la 5 ori. Aceste date nu au implicații asupra dozei de omeprazol.

Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică în faza de eliminare este de obicei sub o oră, atât după administrarea unei doze unice, cât și după administrarea repetată a unei doze unice pe zi. Omeprazolul este eliminat complet din plasmă în intervalul dintre doze, fără tendință de acumulare, în cazul unei singure doze pe zi. Aproximativ 80% din metaboliții omeprazolului sunt excretați în urină iar restul în materiile fecale, în special prin secreție biliară.

Liniaritate/Non-liniaritate

ASC a omeprazolului crește după administrare repetată. Această creștere este dependentă de doză, după o relație non-liniară între doză și ASC. Dependența de doză și timp se datorează unei scăderi a metabolismului de prim pas și clearance-ului sistemic, determinată probabil de inhibarea enzimei CYP2C19 de către omeprazol și/sau metaboliții săi (de exemplu, de derivatul sulfonic).

Nici unul dintre metaboliți nu prezintă activitate antisecretorie gastrică.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

La pacienții cu disfuncție hepatică, metabolizarea omeprazolului este diminuată, rezultând o ASC crescută. În administrare zilnică unică, omeprazolul nu prezintă tendință de acumulare.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală farmacocinetica omeprazolului este nemodificată, incluzând biodisponibilitatea sistemică și viteza de eliminare.

Vârstnici

Viteza de metabolizare a omeprazolului este ușor redusă la vârstnici (75–79 ani).

Copii

În decursul tratamentului copiilor cu vârsta peste 1 an, cu dozele recomandate, concentrațiile plasmatică măsurate au fost similare cu cele de la adulți. La copiii mai mici de 6 luni, clearance-ul omeprazolului este mai scăzut, datorită capacității reduse de a metaboliza omeprazolul.

5.3 Date preclinice de siguranță

Hiperplazia celulelor ECL gastrice și tumori carcinoide au fost observate în studii pe toată durla șobolani tratați cu omeprazol. Aceste modificări sunt rezultatul hipergastrinemiei susținute, secundare inhibării secreției acide. Date similare au fost obținute după tratament cu antagoniști ai recetorilor H₂, inhibitori de pompă de protoni și după fundectomie parțială. Astfel aceste modificări nu reprezintă un efect direct al nici unuia dintre aceste medicamente.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulei

Zahăr
amidon de porumb
Hidroxipropilceluloză
Carbonat de magneziu, greu
Laurilsulfat de sodiu
Copolimer de acid metacrilic - acrilat de etil (1:1), dispersie 30%
Talc
Macrogol 6000
Dioxid de titan (E 171)

Capsula:

Dioxid de titan (E 171)
Oxid roșu de fer (E 172)
Gelatină

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

20 mg:

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

40 mg:

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din PEÎD a câte 14 capsule gastrorezistente.

Cutie cu un flacon din PEÎD a câte 28 capsule gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

KRKA, d.d., Novo mesto, Šmarješka cesta 6, 8501 Novo mesto, Slovenia

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

7907/2015/01-02

7908/2015/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2018