

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Ortanol 40 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține omeprazol 40 mg.

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține până la 79,8 mg zahăr.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Capsule cu cap de culoare albă și corp de culoare bej, ce conțin pelete de culoare aproape albă până la bej.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Ortanol capsule gastrorezistente este indicat pentru:

#### Adulți

- Tratatamentul ulcerelor duodenale
- Prevenirea recăderii ulcerelor duodenale
- Tratatamentul ulcerelor gastrice
- Prevenirea recăderii ulcerelor gastrice
- Terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în ulcerul peptic în combinație cu antibiotice adecvate
- Tratatamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS
- Prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc
- Tratatamentul esofagitei de reflux
- Tratatamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită de reflux vindecată
- Tratatamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian
- Tratatamentul sindromului Zollinger-Ellison

#### Copii și adolescenți

*Copii cu vârsta peste 1 an și greutate corporală  $\geq 10$  kg*

- Tratatamentul esofagitei de reflux
- Tratatamentul simptomatic al pirozisului și regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian.

*Copii cu vârsta peste 4 ani și adolescenți*

- În tratamentul ulcerului duodenal determinat de *H. pylori* în combinație cu antibiotice

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### Doze la adulți

#### *Tratamentul ulcerelor duodenale*

Doza recomandată la pacienții cu ulcer duodenal activ este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 2 săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei în următoarele 2 săptămâni. La pacienții cu ulcer duodenal și răspuns terapeutic slab, se recomandă 40 mg omeprazol o dată pe zi, iar vindecarea se obține de obicei în 4 săptămâni.

#### *Prevenirea recăderii ulcerelor duodenale*

Pentru prevenirea recăderii ulcerului duodenal la pacienții cu *H. pylori* negativ sau atunci când eradicarea *H. pylori* nu este posibilă, doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. La unii pacienți, o doză zilnică de 10 mg poate fi suficientă. În caz de eșec terapeutic, doza poate fi crescută la 40 mg.

#### *Tratamentul ulcerelor gastrice*

Doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 4 săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei în următoarele 4 săptămâni. La pacienții cu ulcer gastric și răspuns terapeutic slab, se recomandă 40 mg omeprazol o dată pe zi, iar vindecarea se obține de obicei în 8 săptămâni.

#### *Prevenirea recăderii ulcerelor gastrice*

Pentru prevenirea recăderilor la pacienți cu ulcer gastric și răspuns terapeutic slab, doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 40 mg omeprazol o dată pe zi.

#### *Terapia de eradicare a *H.pylori* în ulcerul peptic*

Pentru eradicarea *H. pylori* alegerea antibioticelor trebuie să țină cont de toleranța pacientului la medicamente și trebuie efectuată în conformitate cu rapoartele de rezistență locale, regionale și naționale și cu ghidurile de tratament.

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

După fiecare schemă de tratament, dacă pacientul continuă să fie *H. pylori* pozitiv, terapia poate fi repetată.

#### *Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate AINS*

Pentru tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate AINS, doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 4 săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei după încă 4 săptămâni de tratament.

#### *Prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale asociate AINS la pacienții cu risc*

Pentru prevenirea apariției ulcerelor gastrice sau duodenale asociate AINS la pacienții cu risc (vârsta > 60 de ani, ulcere gastrice și duodenale în antecedente, hemoragie digestivă superioară în antecedente), doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi.

#### *Tratamentul esofagitei de reflux*

Doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 4 săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei după încă 4 săptămâni de tratament.

La pacienții cu esofagită de reflux severă se recomandă 40 mg omeprazol o dată pe zi, iar vindecarea este de obicei obținută în 8 săptămâni.

#### *Tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită de reflux vindecată*

Pentru tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită de reflux vindecată, doza recomandată este de 10 mg omeprazol o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 20-40 mg omeprazol o dată pe zi.

#### *Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian*

Doza recomandată este de 20 mg omeprazol pe zi. Pacienții pot răspunde adecvat la 10 mg pe zi și de aceea trebuie luată în considerare ajustarea individuală a dozei.

Dacă nu s-a obținut controlul simptomelor după 4 săptămâni de tratament cu 20 mg omeprazol pe zi, sunt recomandate investigații suplimentare.

#### *Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison*

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison doza trebuie ajustată individual și tratamentul trebuie continuat atât cât este indicat din punct de vedere clinic. Doza inițială recomandată este de 60 mg omeprazol pe zi. Toți pacienții cu boală severă și răspuns inadecvat la alte terapii au fost controlați eficient și peste 90% dintre pacienți au fost menținuți pe doze de 20-120 mg omeprazol pe zi. Atunci când doza depășește 80 mg pe zi, aceasta trebuie divizată și administrată în două prize zilnice.

#### Doze la copii și adolescenți

##### Copii cu vârsta peste 1 an și greutate corporală $\geq 10$ kg

##### *Tratamentul esofagitei de reflux*

##### *Tratamentul simptomatic al piroziselui și regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian.*

Dozele recomandate sunt următoarele:

Vârsta	Greutate	Doze
$\geq 1$ an	10-20 kg	10 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 20 mg o dată pe zi
$\geq 2$ ani	>20 kg	20 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 40 mg o dată pe zi

*Esofagita de reflux:* durata tratamentului este de 4-8 săptămâni.

##### *Tratamentul simptomatic al piroziselui și regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian*

Durata tratamentului este de 2-4 săptămâni. În cazul în care controlul simptomelor nu a fost obținut după 2-4 săptămâni, pacientul trebuie investigat suplimentar.

##### Copii cu vârsta peste 4 ani și adolescenți

##### *Tratamentul ulcerului duodenal determinat de H. pylori*

Pentru alegerea terapiei combinate adecvate, trebuie luate în considerare reglementările oficiale naționale, regionale și locale privind rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai frecvent 7 zile, dar uneori până la 14 zile) și utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

Tratamentul trebuie monitorizat de un medic specialist.

Dozele recomandate sunt următoarele:

Greutate	Doze
15-30 kg	În asociere cu două antibiotice: omeprazol 10 mg, amoxicilină 25 mg/kg și claritromicină 7,5 mg/kg, administrate împreună de două ori pe zi, timp de 1 săptămână
31-40 kg	În asociere cu două antibiotice: omeprazol 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritromicină 7,5 mg/kg, administrate împreună de două ori pe zi, timp de 1 săptămână
> 40 kg	În asociere cu două antibiotice: omeprazol 20 mg, amoxicilină 1 g și claritromicină 500 mg, administrate împreună de două 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 poate fi suficientă o doză zilnică de 10-20 mg omeprazol (vezi pct. 5.2).

##### *Vârstnici (> 65 de ani)*

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

#### Mod de administrare

Se recomandă administrarea înainte sau în timpul meselor, cu o cantitate suficientă de apă.

Capsulele nu trebuie mestecate, sfărâmate sau supte și trebuie înghițite întregi.

##### *Pentru pacienții cu dificultăți de înghițire și pentru copii care pot bea sau înghiți alimente semisolide*

Pacienții pot desface capsula și înghiți conținutul cu jumătate de pahar de apă sau după amestecarea

conținutului într-un lichid ușor acid, de exemplu suc de fructe sau compot de mere, sau în apă plată.

Pacienții trebuie atenționați că dispersia trebuie administrată imediat (sau în următoarele 30 de minute) și întotdeauna agitată înainte de a fi băută și urmată de clătirea cu jumătate de pahar de apă.

A nu se utiliza lapte sau apă carbogazoasă.

### **4.3 Contraindicații**

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

Omeprazolul, ca și alți inhibitori ai pompei de protoni (IPP), nu trebuie administrat concomitent cu nelfinavir (vezi pct. 4.5).

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În prezența oricăror simptome alarmante (de exemplu: scădere ponderală semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemă sau melenă) și când este suspectat sau chiar este prezent ulcerul gastric, afecțiunile maligne trebuie excluse înainte de începerea tratamentului, deoarece tratamentul poate reduce simptomele și întârzia diagnosticul.

Administrarea concomitentă de atazanavir cu un inhibitor al pompei de protoni nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă administrarea concomitentă a atazanavirului cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată inevitabilă, monitorizarea clinică atentă (de exemplu, încărcarea virală) este recomandată, împreună cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg ritonavir iar doza de 20 mg omeprazol nu trebuie depășită.

Pentru tratamentul pe termen lung

Omeprazolul, ca toate medicamentele blocante ale acidității, poate reduce absorbția vitaminei B<sub>12</sub> (ciancobalamina) datorită hipo- sau aclorhidriei. Aceasta trebuie luată în considerare în cazul tratamentului

de lungă durată, la pacienții cu depozite corporale reduse sau cu factori de risc pentru absorbție redusă a vitaminei B<sub>12</sub>.

Omeprazolul este un inhibitor al citocromului CYP2C19. Când se începe sau se termină tratamentul cu omeprazol, potențialele interacțiuni cu medicamentele metabolizate de CYP2C19 trebuie luate în considerare. O interacțiune este observată între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca o precauție, utilizarea concomitentă a omeprazolului și clopidogrelului trebuie să fie descurajată.

Pentru tratamentul pe termen lung

A fost raportată hipomagnezemia severă la pacienții tratați cel puțin 3 luni cu inhibitori de pompă de protoni (IPP), cum ar fi omeprazolul, și în cele mai multe cazuri la cei tratați timp de 1 an. Pot să apară manifestări grave de hipomagnezemie, cum ar fi oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar aceste manifestări pot avea un debut insidios și pot fi trecute cu vederea. La pacienții cei mai afectați hipomagnezemia se îmbunătățește după administrarea de magneziu și încetarea administrării IPP.

La pacienții care se așteaptă să fie sub tratament pe o perioadă mai lungă de timp sau care utilizează IPP împreună cu digoxină sau cu medicamente care pot cauza hipomagnezemie (de exemplu diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare monitorizarea nivelului de magneziu atât înainte de începerea tratamentului cu IPP cât și pe parcursul acestuia.

Pentru tratamentul pe termen lung

Inhibitorii pompei de protoni pot crește moderat riscul fracturilor de șold, încheietura mâinii sau coloanei vertebrale, în special la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți, mai ales dacă sunt folosiți în doze mari și pe perioade lungi (> 1 an). Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește cu 10-40% riscul de fracturi. Unele din aceste creșteri pot fi datorate și altor factori de risc.

Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijiri în conformitate cu ghidurile clinice actuale și trebuie să li se asigure un aport adecvat de vitamina D și calciu.

Pentru tratamentul pe termen lung

Unii copii cu boli cronice pot necesita tratament cu omeprazol de lungă durată, deși nu este recomandat.

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) poate duce la o ușoară creștere a riscului de infecții gastro-intestinale cu *Salmonella sp.* și cu *Campylobacter sp.*, iar la pacienții spitalizați posibil și *Clostridium* (vezi pct. 5.1).

Ca și la toate tratamentele de lungă durată, în special când tratamentul depășește 1 an, pacienții trebuie monitorizați periodic.

*Lupus eritematos cutanat subacut (SCLE)*

Inhibitorii pompei de protoni sunt asociați cu foarte puține cazuri de SCLE. Dacă apar leziuni, în special pe porțiunile de piele expuse la soare, și dacă sunt însoțite de artralgie, bolnavul trebuie să se adreseze imediat medicului iar acesta va lua în considerare întreruperea tratamentului cu omeprazol. SCLE manifestat după tratament anterior cu un inhibitor al pompei de protoni poate crește riscul de apariție a SCLE în asociere cu alți inhibitori ai pompei de protoni.

*Interferența cu testele de laborator*

Creșterea nivelului de cromogranină A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu omeprazol trebuie oprit temporar cu 5 zile înainte de determinarea nivelului de CgA (vezi pct. 5.1). Dacă valorile CgA și gastrină nu au revenit la intervalul de referință după măsurarea inițială, măsurătorile trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu un inhibitor al pompei de protoni.

Acest medicament conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

#### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

## Efectele omeprazolului asupra farmacocineticii altor substanțe active

### *Substanțe active cu absorbția dependentă de pH-ul gastric*

Reducerea acidității gastrice produsă de omeprazol poate să crească sau să scadă absorbția substanțelor active cu absorbția dependentă de pH-ul gastric.

### *Nelfinavir, atazanavir*

Concentrațiile plasmatice ale nelfinavirului și atazanavirului sunt scăzute în cazul administrării concomitente cu omeprazol.

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) a redus expunerea medie la nelfinavir cu circa 40%, iar expunerea medie la metabolitul activ farmacologic M8 cu a fost redusă cu circa 75-90%. Interacțiunea poate implica deasemenea inhibarea CYP2C19.

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu 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 reducerea cu 75% a expunerii la atazanavir. Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazolului asupra expunerii la atazanavir. Administrarea concomitentă de omeprazol (20 mg o dată pe zi) cu atazanavir 400 mg / ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat scăderea cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir, în comparație cu atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi.

### *Digoxină*

Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg o dată pe zi) și digoxină la subiecți sănătoși a crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10%. Toxicitatea digoxinei a fost raportată rareori. Cu toate acestea, este necesară precauție când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea terapiei medicamentoase cu digoxină trebuie luată în considerare.

### *Clopidogrel*

Rezultatele studiilor efectuate la subiecți sănătoși au arătat o interacțiune farmacocinetică (FC) / farmacodinamică (FD) între clopidogrel (300 mg doză de încărcare / 75 mg doză zilnică de întreținere) și omeprazol (80 mg pe zi p.o.), rezultând o reducere a expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului cu o medie de 46% și o scădere maximă a inhibării agregării plachetare (ADP indusă), cu o medie de 16%. Date contradictorii despre implicațiile clinice ale interacțiunii FC/FD a omeprazolului în termeni de evenimente cardiovasculare majore au fost raportate din studii observaționale și clinice.

Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel trebuie descurajată (vezi pct.4.4.).

### *Alte substanțe active*

Absorbția posaconazolului, erlotinibului, ketoconazolului și itraconazolului este semnificativ redusă și eficacitatea clinică a acestora poate fi afectată. Pentru posaconazol și erlotinib, utilizarea concomitentă trebuie evitată.

### Substanțe active metabolizate de CYP2C19

Omeprazolul este un inhibitor moderat al CYP2C19, principala enzimă care metabolizează omeprazolul. De aceea, metabolismul substanțelor active administrate concomitent metabolizate tot de CYP2C19 poate fi scăzut sau expunerea sistemică la aceste substanțe poate fi crescută. Exemple de astfel de medicamente sunt R-warfarina și alți antagoniști ai vitaminei K, cilostazol, diazepam și fenitoină.

#### *Cilostazol*

Omeprazolul, administrat în doze de 40 mg la subiecți sănătoși într-un studiu încrucișat, a crescut  $C_{max}$  și ASC pentru cilostazol cu 18%, respectiv cu 26%, iar pentru unul dintre metaboliții săi activi cu 29%, respectiv cu 69%.

#### *Fenitoină*

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenitoină în primele două săptămâni după inițierea tratamentului cu omeprazol și dacă se ajustează doza de fenitoină, este necesară monitorizarea și o altă ajustare a dozei la terminarea tratamentului cu omeprazol.

#### Mecanisme necunoscute

##### *Saquinavir*

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu saquinavir/ritonavir a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice cu aproximativ 70% pentru saquinavir, asociată cu o bună tolerabilitate la pacienții infectați cu HIV.

##### *Tacrolimus*

S-a raportat că administrarea concomitentă de omeprazol crește concentrațiile plasmatice de tacrolimus.

Este necesară instituirea unei monitorizări intense a concentrațiilor plasmatice de tacrolimus, precum și a funcției renale (clearance-ul creatininei) și, la nevoie, trebuie ajustată doza de tacrolimus.

##### *Metotrexat*

Când este administrat împreună cu IPP, s-a raportat faptul că nivelul de metotrexat crește la unii pacienți. Trebuie luată în considerare necesitatea renunțării la omeprazol în cazul administrării unor doze ridicate de metotrexat.

#### Efecte ale altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului

##### *Inhibitori ai CYP2C19 și/sau CYP3A4*

Întrucât omeprazolul este metabolizat de CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute ca inhibitoare ale CYP2C19 sau CYP3A4 (cum ar fi claritromicina și voriconazolul) pot duce creșterea concentrațiilor plasmatice de omeprazol prin scăderea ratei de metabolizare a omeprazolului. Tratamentul concomitent cu voriconazol a dus la creșterea de cel puțin 2 ori a expunerii la omeprazol. Deoarece dozele mari de omeprazol au fost bine tolerate în timpul utilizării concomitente, ajustarea dozei de omeprazol nu este necesară în general. Oricum, ajustarea dozei trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau dacă este indicat un tratament de lungă durată.

##### *Inductori ai CYP2C19 și/sau CYP3A4*

Substanțele active cunoscute ca inductoare ale CYP2C19 sau CYP3A4 sau a amândorura (cum ar fi rifampicina sau sunătoare) pot duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de omeprazol prin creșterea ratei de metabolizare a omeprazolului.

## **4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea**

### Sarcina

Rezultatele din trei studii epidemiologice prospective (conținând mai mult de 1000 de rezultate) indică faptul că nu există reacții adverse ale omeprazolului asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului/nou-născutului. Omeprazolul poate fi utilizat în timpul sarcinii.

## Alăptarea

Omeprazolul este excretat în laptele uman, dar este puțin probabil să aibă vreo influență asupra copilului în cazul utilizării dozelor terapeutice.

## Fertilitatea

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

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

Este puțin probabil ca Ortanol să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot să apară reacții adverse cum sunt amețeli și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă au astfel de reacții adverse.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (1-10% dintre pacienți) sunt cefalee, dureri abdominale, constipație, diaree, flatulență și greață/vărsături.

#### Lista reacțiilor adverse

În programul de studii clinice pentru omeprazol și în cadrul experienței după punerea pe piață au fost identificate sau suspectate următoarele reacții adverse. Niciuna nu a depins de doză. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe /frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Rare:	Leucopenie, trombocitopenie
Foarte rare:	Agranulocitoză, pancitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem și reacție anafilactică/șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Rare:	Hiponatremie
Cu frecvență necunoscută:	Hipomagneziemie (vezi pct 4.4); hipomagneziemia severă poate duce la hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi, de asemenea, asociată cu hipokaliemia.
<b>Tulburări psihice</b>	
Mai puțin frecvente:	Insomnie
Rare:	Agitație, confuzie, depresie
Foarte rare:	Agresivitate, halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli, parestezii, somnolență
Rare:	Tulburări ale gustului
<b>Tulburări oculare</b>	
Rare:	Vedere încețoșată



<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente:	Vertij
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Rare:	Bronhospasm
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente:	Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături; polipi ai glandelor fundice (benigni)
Rare:	Xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală
Cu frecvență necunoscută:	Colită microscopică
<b>Tulburări hepato-biliare</b>	
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatică a enzimelor hepatice
Rare:	Hepatită însoțită sau nu de icter
Foarte rare:	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu boală hepatică preexistentă
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente:	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Rare:	Alopecie, fotosensibilitate
Foarte rare:	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mai puțin frecvente (pentru tratamentul pe termen lung):	Fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale
Rare:	Artralgiile, mialgii
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Rare:	Nefrită interstițială
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Foarte rare:	Ginecomastie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Mai puțin frecvente:	Stare de rău, edeme periferice
Rare:	Hipersudorație

#### Copii și adolescenți

Siguranța omeprazolului a fost evaluată la 310 copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani cu afecțiuni asociate hiperacidității. Există date limitate privind siguranța utilizării de lungă durată, provenind de la 46 de copii care au urmat un tratament de întreținere cu omeprazol în timpul unui studiu clinic pentru esofagita erozivă severă, până la 749 zile. Profilul reacțiilor adverse a fost în general același ca pentru adulți, atât în ceea ce privește tratamentul de scurtă durată cât și cel de lungă durată. Nu există date din utilizarea de lungă durată privind 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 la

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro).

#### **4.9 Supradozaj**

Informațiile disponibile referitoare la efectele supradozajului cu omeprazol la om sunt limitate. În literatură sunt citate cazuri de ingestie de până la 560 mg și există raportări ocazionale de doze unice care au atins 2400 mg (de 120 de ori doza clinică recomandată uzual). În cazul supradozajului, s-au raportat greață, vărsături, amețeli, dureri abdominale, diaree și cefalee. În cazuri unice, s-au raportat și apatie, depresie și confuzie.

Simptomele descrise în asociere cu supradozajul cu omeprazol au fost tranzitorii, fără consecințe severe. Viteza de eliminare nu s-a modificat (cinetică de ordinul unu) la creșterea dozelor. Dacă este necesar, se recomandă tratament simptomatic.

## 5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

### 5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru ulcerul peptic și boala de reflux gastro-esofagian (BRGE), inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC01

#### Mecanism de acțiune

Omeprazolul, un amestec racemic de doi enantiomeri, scade secreția gastrică acidă, printr-un mecanism de acțiune foarte țintit. Este un inhibitor specific al pompei de protoni din celula parietală. Are acțiune rapidă și oferă control prin inhibarea reversibilă a secreției gastrice acide în cazul administrării o dată pe zi.

Omeprazolul este o bază slabă și este concentrat și convertit în forma activă în mediul foarte acid din canaliculii intracelulari din celulele parietale, unde inhibă enzima ATP-aza  $H^+/K^+$ - pompa de protoni. Acest efect asupra etapei finale a procesului de formare a secreției gastrice acide depinde de doză și oferă o inhibare foarte eficientă atât a secreției acide bazale cât și a celei stimulate, indiferent de stimul.

#### Efecte farmacodinamice

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

#### *Efectul asupra secreției gastrice acide*

Administrarea orală de omeprazol o dată pe zi produce o inhibare rapidă și eficace a secreției acide gastrice diurne și nocturne, cu un efect maxim obținut în 4 zile de tratament. Cu omeprazol 20 mg, o scădere medie cu cel puțin 80% a acidității intragastrice pe durata a 24 de ore este apoi menținută la pacienții cu ulcer duodenal, cu o scădere medie a secreției acide maxime după stimularea cu pentagastrină de circa 70%, la 24 de ore după administrare.

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

Consecutiv reducerii secreției acide și acidității intragastrice, omeprazolul are un efect dependent de doză de reducere/normalizare a expunerii acide a esofagului la pacienții cu boală de reflux gastroesofagian. Inhibarea secreției acide este legată de aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a omeprazolului și nu de concentrația plasmatică efectivă la un moment dat.

În cazul tratamentului cu omeprazol nu s-a observat fenomenul de tahifilaxie.

#### *Efectul asupra H. pylori*

*H. pylori* se asociază cu boala ulceroasă peptică, incluzând ulcerul duodenal și gastric. *H. pylori* este un factor major în apariția gastritei. *H. pylori* alături de suc gastric acid reprezintă factorii majori ai apariției bolii peptice ulceroase. *H. pylori* este un factor major în apariția gastritei atrofice care se asociază cu un risc crescut de apariție a neoplasmului gastric.

Eradicarea *H. pylori* cu omeprazol și antibiotice este asociată cu rate mari de vindecare și cu remisiune de lungă durată a ulcerelor peptice.

Terapiile duble au fost testate și s-a constatat că sunt mai puțin eficiente decât terapiile triple. Cu toate acestea, ele ar putea fi luate în considerare în cazul în care hipersensibilitatea cunoscută interzice utilizarea oricărei combinații triple.

#### *Alte efecte legate de inhibarea secreției acide*

În timpul tratamentului de lungă durată s-a raportat o ușoară creștere a incidenței chisturilor glandulare gastrice. Aceste modificări reprezintă o consecință fiziologică a inhibării accentuate a secreției acide, sunt benigne și par să fie reversibile.

Scăderea acidității gastrice prin orice mijloc, inclusiv prin inhibitorii pompei de protoni, crește numărul de bacterii din stomac, bacterii prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu medicamente ce scad aciditatea gastrică poate duce la o creștere ușoară a riscului de infecții gastrointestinale cu bacterii cum sunt *Salmonella* și *Campylobacter*.

Cromogranina A (CgA) crește, de asemenea, din cauza scăderii acidității gastrice. Acest efect de modificare a CgA nu poate fi demonstrat după 5 zile de la întreruperea tratamentului cu IPP.

#### Utilizarea la copii și adolescenți

Într-un studiu necontrolat efectuat la copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani) cu esofagită de reflux severă, administrarea de omeprazol în doze cuprinse între 0,7 și 1,4 mg/kg a ameliorat esofagita în 90% dintre cazuri și a redus semnificativ simptomele de reflux. Într-un studiu clinic simplu-orb, au fost tratați copii cu vârsta cuprinsă între 0-24 luni cu boală de reflux gastro-esofagian diagnosticată clinic, cu doze de 0,5, 1,0 sau 1,5 mg omeprazol/kg. Frecvența episoadelor de vărsături/regurgitare a scăzut cu 50% după 8 săptămâni de tratament, indiferent de doză.

#### *Terapia de eradicare a H. pylori la copii:*

Un studiu clinic dublu-orb randomizat (studiul Héliot) a concluzionat că omeprazol în asociere cu două antibiotice (amoxicilină și claritromicină) a fost eficient și sigur în tratamentul infecției cu *H. pylori* la copii cu vârsta de 4 ani și peste, cu gastrită: rata de eradicare a *H. 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 a fost demonstrat beneficiul clinic privind simptomele dispeptice. Acest studiu nu a prezentat nici o informație pentru copiii cu vârsta sub 4 ani.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Omeprazolul și omeprazolul sub formă de sare de magneziu sunt instabile în mediu acid, de aceea se administrează oral sub formă de pelete cu înveliș gastrorezistent, în capsule sau comprimate.

Absorbția omeprazolului este rapidă, iar concentrația plasmatică maximă se atinge după aproximativ 1-2 ore de la administrare. Absorbția omeprazolului are loc în intestinul subțire și este completă de obicei în 3-6 ore. Ingestia simultană de alimente nu influențează biodisponibilitatea. Disponibilitatea sistemică (biodisponibilitatea) a omeprazolului după o doză unică este de aproximativ 40%. După administrări repetate o dată pe zi, biodisponibilitatea crește până la aproximativ 60%.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție la subiecți sănătoși este de aproximativ 0,3 l/kg. Omeprazolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 97%.

### Metabolizare

Omeprazolul este metabolizat complet de către citocromul P450 (CYP). Cea mai mare parte din metabolizarea sa este dependentă de CYP2C19 exprimată polimorfic, responsabilă de formarea hidroxioimeprazolului, principalul metabolit din plasmă.

Restul este dependentă de o altă izoformă specifică, CYP3A4, responsabilă de formarea omeprazol sulfonei. Ca urmare a afinității crescute a omeprazolului pentru CYP2C19, este posibilă o inhibare competitivă și interacțiuni metabolice intermedicamentoase cu alte substraturi ale CYP2C19. Cu toate acestea, din cauza afinității scăzute pentru CYP3A4, omeprazolul nu are potențial de inhibare a metabolizării altor substraturi CYP3A4. În plus, omeprazolul nu are un efect inhibitor asupra principalelor enzime CYP.

La aproximativ 3% din populația caucaziană și 15-20% din populația asiatică lipsește o enzimă CYP2C19 funcțională, iar aceștia sunt denumiți metabolizatori cu activitate enzimatică lentă. La astfel de persoane, metabolizarea omeprazolului este catalizată în principal probabil de CYP3A4. După administrarea repetată, o dată pe zi, a 20 mg de omeprazol, ASC medie a fost de 5-10 ori mai mare la metabolizatorii cu activitate enzimatică lentă comparativ cu subiecții care prezintă o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori cu activitate enzimatică extensivă).

De asemenea, media concentrațiilor plasmatice maxime a fost mai mare de 3-5 ori. Aceste rezultate nu au nicio importanță pentru stabilirea dozei de omeprazol.

#### Excreție

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al omeprazolului este de obicei mai mic de o oră, atât după administrare unică cât și după administrare repetată o dată pe zi. Între administrări, omeprazolul se elimină complet din plasmă, fără a prezenta tendința de acumulare în cazul administrării o dată pe zi.

Aproximativ 80% din doza de omeprazol se excretă sub formă de metaboliți în urină, restul în fecale, în principal prin secreție biliară.

ASC a omeprazolului crește în cazul administrării repetate. Creșterea este dependentă de doză și duce la o corelație non-lineară doză – ASC după administrare repetată. Această dependență de timp și doză este datorată reducerii fenomenului de prim pasaj hepatic și clearance-ului sistemic, determinate probabil de inhibarea enzimei CYP2C19 de către omeprazol și/sau metaboliții săi (de exemplu sulfonă). Nu s-a găsit niciun metabolit care să aibă vreun efect asupra secreției gastrice acide.

#### Grupe speciale de pacienți

##### *Insuficiență hepatică*

Metabolizarea omeprazolului la pacienții cu disfuncție hepatică este afectată, ducând la creșterea ASC. Nu s-a evidențiat tendința omeprazolului de a se acumula în cazul administrării o dată pe zi.

##### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica omeprazolului, inclusiv biodisponibilitatea sistemică și viteza de eliminare, este nemodificată la pacienții cu funcție renală redusă.

##### *Vârstnici*

Viteza de metabolizare a omeprazolului este redusă într-o oarecare măsură la subiecții vârstnici (vârsta cuprinsă între 75-79 de ani).

##### *Copii și adolescenți*

În timpul tratamentului cu doze recomandate la copiii cu vârsta peste 1 an, concentrațiile plasmatice au fost similare cu cele de la adulți. La copiii cu vârsta sub 6 luni, clearance-ul omeprazolului este scăzut datorită capacității reduse de a metaboliza omeprazolul.

### **5.3 Date preclinice de siguranță**

În studiile efectuate pe toată durata vieții la șobolanii tratați cu omeprazol, au fost observate hiperplazia celulelor ECL gastrice și tumori carcinoide. Aceste modificări reprezintă rezultatul hipergastrinemiei susținute secundare inhibării secreției acide. Rezultate similare s-au obținut după tratamentul cu antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub>, cu inhibitori ai pompei de protoni și după fundectomie parțială. De aceea, aceste modificări nu sunt efectul direct al vreunei substanțe active în sine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Conținutul capsulei*

Sfere de zahăr (conțin zahăr și amidon de porumb)

Hipromeloză

Lauril sulfat de sodiu

Oxid de magneziu

Povidonă K 25

Talc

Copolimer acid metacrilic-etil acrilat 1:1 dispersie 30%,

Trietil citrat

#### *Capsula*

Gelatină

Oxid roșu de fier (E 172)

Oxid galben de fier (E 172)

Poate conține și oxid negru de fer (E 172)

Dioxid de titan (E 171)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

### **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

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

### **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Cutie cu un blister din Al/Al a 7 capsule gastrorezistente.

Cutie cu 2 blistere din Al/Al a câte 7 capsule gastrorezistente.

### **6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

## **7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

LEK PHARMACEUTICALS d.d.,

Verovškova 57, 1526 Ljubljana,

Slovenia

## **8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

6492/2014/01-02

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Mai 2014

#### **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Noiembrie 2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.