

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omeprazol Zentiva 40 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține omeprazol 40 mg (sub formă de omeprazol sodic 42,6 mg). După reconstituire, 1 ml conține omeprazol 0,4 mg (sub formă de omeprazol sodic 0,426 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere liofilizată cu aspect poros și uniform, de culoare albă până la aproape albă.

Intervalul de pH la dizolvarea în glucoză este de aproximativ 8,9 - 9,5 și în clorură de sodiu 0,9%, 9,3 - 10,3.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Omeprazol Zentiva pentru administrare intravenoasă este indicat ca alternativă la tratamentul pe cale orală pentru următoarele indicații:

- Tratamentul ulcerelor duodenale
- Prevenirea recăderii ulcerelor duodenale
- Tratamentul ulcerelor gastrice
- Prevenirea recăderii ulcerelor gastrice
- În combinație cu antibiotice adecvate, pentru eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în ulcerul gastro-duodenal
- Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS
- Prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS la pacienții la risc
- Tratamentul esofagitei de reflux
- Tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită de reflux vindecată
- Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian
- Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Alternativă la tratamentul pe cale orală

La pacienți la care nu este adecvată administrarea medicației pe cale orală este recomandat Omeprazol Zentiva 40 mg o dată pe zi. La pacienți cu sindrom Zollinger-Ellison, doza inițială recomandată de Omeprazol Zentiva administrată intravenos este de 60 mg pe zi. Pot fi necesare doze zilnice mai mari, iar doza trebuie ajustată individual. Când dozele depășesc 60 mg pe zi, doza trebuie divizată și administrată în două prize pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Ajustarea dozei nu este necesară 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 (vezi pct. 5.2).

Vârstnici

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

Copii și adolescenți

Experiența cu Omeprazol Zentiva pentru administrare intravenoasă la copii și adolescenți este limitată.

Mod de administrare

Omeprazol Zentiva trebuie administrat sub forma unei perfuzii intravenoase cu durată de 20-30 de minute.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, a se vedea pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu scădere ponderală semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemeză sau melenă) și atunci când se suspectează sau este prezent ulcerul gastric, trebuie excluse afecțiunile maligne, deoarece tratamentul poate ameliora simptomele și întârzia diagnosticul.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de atazanavir și inhibitori ai pompei de protoni (vezi pct. 4.5). Dacă se consideră că asocierea atazanavirului cu un inhibitor al pompei de protoni nu poate fi evitată, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu încărcătura virală), împreună cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg plus 100 mg de ritonavir; nu trebuie depășită doza de 20 mg omeprazol.

Omeprazol, ca toate medicamentele care blochează secreția acidă a stomacului, poate scădea absorbția vitaminei B12 (ciancobalamină) ca urmare a hipo- sau aclorhidriei. Acest lucru trebuie luat în considerare în cazul tratamentului de lungă durată efectuat la pacienți cu depozite reduse în corp sau cu factori de risc pentru absorbție redusă a vitaminei B12.

Omeprazolul este un inhibitor al CYP2C19. La începerea sau terminarea tratamentului cu omeprazol, trebuie luate în considerare potențialul de interacțiuni cu medicamentele metabolizate de CYP2C19. A fost observată o interacțiune între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Importanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca o precauție, utilizarea concomitentă a omeprazolului și clopidogrelului trebuie descurajată.

Tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni poate duce la un risc ușor crescut de infecții gastro-intestinale cum sunt *Salmonella* și *Campylobacter* și la pacienții spitalizați, posibil și *Clostridium difficile* (vezi pct. 5.1).

Hipomagneziemie

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienți tratați cu inhibitori de pompă de protoni (IPP), cum este omeprazolul, cel puțin trei luni, și în majoritatea cazurilor timp de un an. Pot apărea manifestări grave de hipomagneziemie, precum oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețală și aritmie ventriculară, cu debut insidios încât trec neobservate. La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagneziemia s-a ameliorat după suplimentarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP. Pentru pacienții la care este de așteptat un tratament prelungit sau care iau IPP împreună cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagneziemie (de exemplu, diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea concentrației de magneziu în sânge înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

Foarte rar, în asociere cu tratamentul cu omeprazol, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale.

Risc pentru fractură de șold, articulația pumnului sau coloana vertebrală

Inhibitorii pompei de protoni, mai ales dacă se utilizează în doze mari și pe perioade lungi (>1 an), pot crește modest riscul de fractură la nivelul șoldului, articulația pumnului sau coloanei vertebrale, mai ales la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul global de fracturi cu 10-40%. O parte din această creștere poate fi cauzată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie tratați în conformitate cu ghidurile clinice actuale și trebuie să aibă un aport adecvat de vitamina D și calciu.

Insuficiență renală

La pacienții care iau omeprazol, a fost observată nefrita tubulointerstitială acută (NTI) și aceasta poate să apară în orice moment în timpul tratamentului cu omeprazol (vezi pct. 4.8). Nefrita tubulointerstitială acută poate evolua spre insuficiență renală.

Tratamentul cu omeprazol trebuie oprit în caz de suspiciune de NTI și un tratament adecvat trebuie început cu promptitudine.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, mai ales în zonele expuse la soare ale pielii, și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea administrării Omeprazol Zentiva. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori de pompă de protoni.

Interferența cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmatiche ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu omeprazol 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.

Similar tuturor tratamentelor de lungă durată, mai ales când perioada de tratament depășește durata de 1 an, pacienții trebuie monitorizați periodic.

Excipienți

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele omeprazolului asupra farmacocineticii altor substanțe active

Substanțe active cu absorbție dependentă de pH

Scăderea acidității intragastrice în timpul tratamentului cu omeprazol poate crește sau scădea absorbția substanțelor active cu absorbție dependentă de pH-ul gastric.

Nelfinavir, atazanavir

Concentrațiile plasmatice de nelfinavir și atazanavir sunt scăzute în cazul administrării concomitente cu omeprazol.

Administrarea concomitentă de omeprazol și nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) a redus expunerea medie la nelfinavir cu aproximativ 40%, iar expunerea medie la metabolitul activ farmacologic M8 a fost redusă cu aproximativ 75-90%. Interacțiunea poate implica și inhibarea CYP2C19.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de omeprazol cu atazanavir (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 dus la scăderea 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 voluntarii sănătoși a dus la scăderea cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir, comparativ cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi.

Digoxină

Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg pe zi) și digoxină la subiecții sănătoși a dus la creșterea cu 10% a biodisponibilității digoxinei. Rareori s-a raportat toxicitate la digoxină. Cu toate acestea, este necesară precauție când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie prin urmare intensificată.

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 în termeni de evenimente cardiovasculare majore au fost raportate atât din studii observaționale cât și clinice. Ca măsură de precauție , utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel trebuie descurajată (vezi pct. 4.4).

Alte medicamente active

Absorbția de posaconazol, erlotinib, ketoconazol și itraconazol este redusă semnificativ și astfel eficacitatea clinică poate fi afectată. Utilizarea concomitentă de posaconazol și erlotinib trebuie evitată.

Medicamente active metabolizate de CYP2C19

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

Cilostazol

Omeprazolul, administrat în doze de 40 mg la voluntarii sănătoși într-un studiu încrucișat, a determinat creșterea C_{max} și ASC pentru cilostazol cu 18% și respectiv, 26%, iar pentru unul dintre metaboliții săi activi cu 29% și respectiv 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 ajustarea în continuare a dozei după încheierea tratamentului cu omeprazol.

Mecanism necunoscut

Saquinavir

Administrarea concomitentă de omeprazol cu saquinavir/ritonavir a avut ca efect concentrații plasmatice crescute cu aproximativ 70% pentru saquinavir în asociere cu o bună tolerabilitate la pacienți infectați cu HIV.

Tacrolimus

S-a raportat că administrarea concomitentă de omeprazol crește concentrațiile plasmatice de tacrolimus. Este necesară intensificarea monitorizării concentrațiilor plasmatice de tacrolimus precum și a funcției renale (clearance-ul creatininei) și ajustarea dozei de tacrolimus, la nevoie.

Metotrexat

În administrarea concomitentă cu inhibitori de pompă de protoni a fost raportată creșterea concentrațiilor plasmatice de metotrexatului la unii pacienți. În administrarea dozelor mari de metotrexat poate fi necesară întreruperea temporară a administrării omeprazolului.

Efectele altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului

Inhibitorii CYP2C19 și/sau CYP3A4

Deoarece omeprazolul este metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4, medicamentele active cunoscute că inhibă CYP2C19 sau CYP3A4 (cum sunt claritromicina și voriconazolul) pot duce la 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, în general nu este necesară ajustarea dozei de omeprazol. Cu toate acestea, ajustarea dozei poate fi luată în considerare la pacienți cu insuficiență hepatică severă și în cazul în care este indicat tratamentul de lungă durată.

Inductori ai CYP2C19 și/sau CYP3A4

Medicamentele active cunoscute ca inductoare CYP2C19 sau CYP3A4 sau amândurora (cum sunt rifampicina și 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 (rezultatele provenind de la mai mult de 1000 de persoane expuse) indică absența reacțiilor adverse ale omeprazolului asupra sarcinii sau sănătății fătului/nou-născutului. Omeprazol poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

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

Fertilitatea

Studiile la animale cu amestec racemic de omeprazol nu au indicat efecte asupra fertilității.

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

Este puțin probabil ca Omeprazol Zentiva 40 mg să aibă efecte asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot să apară reacții adverse la medicament precum amețeli și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje .

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (apar la 1-10% dintre pacienți) sunt cefaleea, durerile abdominale, constipația, diareea, flatulența și greața/vărsăturile.

În asociere cu tratamentul cu omeprazol, au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), inclusiv sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS) și pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA) (vezi pct. 4.4).

Lista tabelară a 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 la medicament. 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 ($< 1/10000$), necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Clasificarea pe aparate, sisteme și 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 febră, angioedem și reacție/șoc anafilactic
Tulburări de metabolism și nutriție	
Rare:	Hiponatremie
Cu frecvență necunoscută	Hipomagneziemie, hipomagneziemia severă poate evolua la hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi de asemenea asociată cu hipokalemia.
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Insomnie
Rare:	Agitație, confuzie, depresie

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/frecvență	Reacție adversă
Foarte rare:	Agresivitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli, paretezii, 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)
Rare:	Xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală
Cu frecvență necunoscută:	Colită microscopică
Tulburări hepato-biliare	
Mai puțin frecvente:	Creșterea enzimelor hepatice
Rare:	Hepatită cu sau fără icter
Foarte rare:	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienți cu boală hepatică preexistentă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Rare:	Alopecie, fotosensibilitate, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), reacție la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (RMESS)
Foarte rare:	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)
Cu frecvență necunoscută:	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente	Fractură de șold, articulație pumn sau coloană vertebrală
Rare:	Artralgiile, mialgiile
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Rare:	Nefrită tubulointerstițială (cu posibilă evoluție spre insuficiență renală)
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

A fost raportată afectarea ireversibilă a vederii în cazuri izolate de pacienți în stare critică la care s-a administrat omeprazol sub formă de injecție intravenoasă, mai ales în cazul dozelor mari, însă relația de cauzalitate nu a fost stabilită.

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 direct la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, Sector 1,
București 011478-RO
e-mail: adr@anm.ro
Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Informațiile disponibile referitoare la efectele supradozajului cu omeprazol la om sunt limitate. În literatură au fost descrise doze care au ajuns până la 560 mg și au fost primite raportări ocazionale în care doze unice orale au ajuns până la 2400 mg (de 120 de ori doza clinică recomandată uzual). Au fost raportate greață, vărsături, amețeală, durere abdominală, diaree și cefalee. De asemenea, în cazuri izolate au fost descrise apatia, depresia și confuzia.

Simptomele descrise au fost tranzitorii și nu au fost raportate urmări grave. Rata de eliminare nu s-a modificat (cinetică de ordinul unu) la creșterea dozelor. Dacă este necesar, se recomandă tratament simptomatic.

În studiile clinice au fost administrate intravenos doze de până la 270 mg într-o singură zi și de până la 650 mg pentru o perioadă de trei zile, fără niciun fel de reacții adverse determinate de doză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tulburări de aciditate, 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 precis. El 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 formă activă în mediul foarte acid din canalicii 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

La om, administrarea intravenoasă a omeprazolului produce o inhibare dependentă de doză a secreției gastrice acide. Pentru a obține imediat o reducere a acidității intragastrice, similară cu cea obținută după administrarea repetată pe cale orală a unei doze de 20 mg, se recomandă o doză inițială de 40 mg intravenos. Aceasta duce la o scădere imediată a acidității intragastrice și o scădere medie timp de 24 de ore cu aproximativ 90%, atât pentru injecția i.v. cât și pentru perfuzia i.v.

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

Eradicarea *H. pylori* cu omeprazol și antibiotice se asociază cu rate mari de vindecare și cu remisiune pe termen lung a ulcerului gastric și duodenal.

Alte efecte asociate cu 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 de natură benignă și par a fi reversibile.

Scăderea acidității gastrice prin orice mijloace, inclusiv prin inhibitorii pompei de protoni, crește numărul de bacterii din stomac prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu medicamente care scad aciditatea gastrică poate crește ușor riscul infecțiilor gastrointestinale cu bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* și, în cazul pacienților spitalizați, de asemenea, este posibilă infectarea cu *Clostridium difficile*.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește ca răspuns la scăderea secreției gastrice acide. De asemenea, CgA crește ca urmare a scăderii acidității gastrice. Nivelul crescut de CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni trebuie întrerupt pentru un interval de timp cuprins între 5 zile până la 2 săptămâni înainte de a începe determinarea nivelului de CgA. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință.

În tratamentul pe termen lung cu omeprazol la unii pacienți (atât copii cât și adulți) a fost observată o creștere a numărului de celule ECL (celule enterocromafine like) posibil asociată cu creșterea nivelului gastrinei serice. Rezultatele sunt considerate a fi fără importanță clinică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

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%.

Biotransformare

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 lenți. 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 lenți comparativ cu subiecții care prezintă o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori extensivi). 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.

Eliminare

După o doză unică, clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 30-40 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică 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, provenind în primul rând din secreția biliară.

Linearitate/ non- linearitate

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 rata de eliminare, este nemodificată la pacienții cu funcție renală scăzută.

Vârstnici

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

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 H₂, cu inhibitori ai pompei de protoni și după fundectomie parțială. De aceea, aceste modificări nu sunt efectul direct al vreunui medicament în sine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic dihidrat

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flaconul nedesfăcut: 2 ani.

Soluția reconstituită:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 12 ore la 25°C după reconstituire cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și timp de 6 ore la 25°C după reconstituire cu soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Din punct de vedere microbiologic, soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, durata și condițiile de păstrare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.

A se păstra flaconul în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condiții de păstrare după reconstituirea medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Omeprazol Zentiva 40 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă este furnizat în flacoane incolore din sticlă borosilicată (tip I) închise cu dop din cauciuc clorobutilic și sigilat cu capsă din aluminiu cu capac detașabil.

Dimensiuni de ambalaj de ambalaj: flacoane 1x40 mg, 5x40 mg, 10x40 mg și 50x40 mg.

Este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Întreg conținutul flaconului trebuie dizolvat în aproximativ 5 ml și apoi trebuie diluat imediat în 100 ml. Trebuie utilizată soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Stabilitatea omeprazolului este influențată de pH-ul soluției perfuzabile și, de aceea, pentru diluare nu trebuie utilizați alți solvenți sau alte cantități.

Preparare

1. Extrageți cu o seringă 5 ml din soluția perfuzabilă din flaconul sau punga de perfuzie de 100 ml.
2. Adăugați acest volum în flaconul cu pulberea liofilizată de omeprazol, amestecați cu atenție, asigurându-vă că s-a dizolvat tot omeprazolul.
3. Aspirați soluția de omeprazol înapoi în seringă.
4. Transferați soluția în flaconul sau punga de perfuzie.
5. Repetați pașii 1-4 pentru a vă asigura că toată cantitatea de omeprazol a fost transferată din flacon în flaconul sau punga de perfuzie.

Preparare alternativă pentru perfuziile din recipiente flexibile

1. Utilizați un ac de transfer cu capete duble și fixați-l la perfuzorul flaconului de perfuzie. Conectați celălalt capăt al acului la flaconul cu pulberea de omeprazol.
2. Dizolvați omeprazolul prin pomparea repetată a soluției perfuzabile între flaconul de perfuzie și flaconul cu omeprazol.

3. Asigurați-vă că s-a dizolvat toată cantitatea de omeprazol.

Dacă în soluția reconstituită sunt observate particule, aceasta nu trebuie utilizată.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată în perfuzie intravenoasă timp de 20-30 de minute.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.
U kabelovny 130, Praga 10 102 37,
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14850/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Ianuarie 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Iulie 2023