

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR MEDICAMENTULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omez 40 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon cu pulbere pentru soluție perfuzabilă conține omeprazol 40 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulbere de culoare albă sau aproape albă

Soluția reconstituită este limpede, lipsită de particule vizibile.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Omez pentru administrare intravenoasă este indicat ca alternativă la tratamentul pe cale orală pentru următoarele indicații

##### **Adulți**

- 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 peptic
- Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS
- Prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc crescut
- 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**

##### *Alternativă la tratamentul pe cale orală*

La pacienții la care nu este adecvată administrarea medicației pe cale orală, se recomandă Omez intravenos 40 mg o dată pe zi. La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, doza inițială recomandată este de 60 mg Omez pe zi, administrată intravenos. 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 2 prize pe zi.

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

Soluția reconstituită trebuie administrată imediat după reconstituire. Orice cantitate neutilizată trebuie aruncată.

### **Categorii 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 (>65 de ani)*

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

#### *Copii*

Experiența cu Omez pentru administrare intravenoasă la copii este limitată.

### **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 administrat concomitent cu nelifinavir (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 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 o monitorizare clinică atentă (de exemplu încărcarea virală), împreună cu o creștere a dozei de atazanavir la 400 mg plus 100 mg de ritonavir; nu ar trebui depășită doza de 20 mg omeprazol.

Omeprazolul, ca toate medicamentele antiacide, poate scădea absorbția vitaminei B12 (ciancobalamină), din cauza hipo- sau aclorhidiei. Aceasta ar trebui luată în considerare în cazul tratamentului de lungă durată, la pacienții cu depozite reduse 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.

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) cum este omeprazolul, pentru cel puțin 3 luni și, în cele mai multe cazuri, până la 1 an. Manifestările grave de hipomagnezie cum sunt oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară pot apărea insidios și pot fi trecute cu vederea. La cei mai mulți pacienți simptomatici, hipomagneziemia poate fi ameliorată prin terapia cu magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

La pacienții la care se anticipează administrarea de lungă durată sau cei care utilizează concomitent IPP cu digoxină sau medicamente care pot cauza hipomagneziemia (de exemplu, diuretice) profesioniștii în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea concentrației plasmatiche de magneziu înainte de inițierea tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

Inhibitorii pompei de protoni, în special dacă sunt utilizați în doze mari și pe o durată lungă (peste 1 an) pot crește ușor riscul de fracturi la nivelul șoldului, articulației pumnului și coloanei vertebrale, în special 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%. Unele dintre aceste creșteri se pot datora altor factori de risc. Pacienților cu risc de osteoporoză trebuie să li se acorde îngrijiri adecvate, conform ghidurilor clinice curente și li se vor administra în mod adecvat suplimente care conțin vitamina D și calciu.

#### *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 Omez. 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.

#### *Interferențe 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 [Numele produsului] trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmatiche 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.

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastro-intestinale cu germeni ca *Salmonella* și *Campylobacter* (vezi pct. 5.1).

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

Acest medicament conține sodiu, mai puțin de 1 mmol (23 mg) pe doză, 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 plasmatiche 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 voluntarii 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 o scădere 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 toxicitatea digoxinei. Cu toate acestea, este necesară precauție când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie luată în considerare.

#### *Clopidogrel*

Într-un studiu clinic încrucișat, clopidogrel (în doză de încărcare de 300 mg urmată de 75 mg/zi) singur și în asociere cu omeprazol (80 mg administrate concomitent cu clopidogrel) au fost administrate timp de 5 zile. Expunerea la metabolitul activ al clopidogrelului a fost redusă cu 46% (Ziua 1) și 42% (Ziua 5) când clopidogrelul și omeprazolul au fost administrate împreună. Media inhibării agregării plachetare (IAP) a fost redusă cu 47% (24 ore) și 30% (Ziua 5) când clopidogrelul și omeprazolul au fost administrate împreună. Într-un alt studiu s-a observat că administrarea clopidogrelului și omeprazolului la diferite perioade de timp nu a împiedicat interacțiunea lor care este probabil determinată de efectul inhibitor al omeprazolului asupra CYP2C19. Din studiile clinice și cele observaționale au fost raportate date contradictorii cu privire la implicațiile clinice ale acestei interacțiuni PC/FD în sensul apariției unor evenimente cardiovasculare majore.

#### *Alte substanțe 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.

#### *Substanțe active metabolizate de CYP2C19*

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

#### *Cilostazol*

Omeprazolul, administrat în doze de 40 mg la voluntarii sănătoși într-un studiu încrucișat, a determinat creșterea C<sub>max</sub> și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, 26%, iar pentru unul dintre metabolii 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 o altă ajustare a dozei la terminarea tratamentului cu omeprazol.

#### ***Mecanism necunoscut***

#### *Saquinavir*

Administrarea concomitentă de omeprazol cu saquinavir/ritonavir a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice cu aproximativ 70% în cazul saquinavirului, asociată cu o bună tolerabilitate la pacienții cu infecții 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. Efectele altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului.

#### *Metotrexat*

În cazul în care se administrează concomitent cu inhibitorii pompei de protoni, la unii pacienți s-au raportat creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale metotrexatului. În cazul utilizării de metotrexat în doze mari, se poate lua în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu omeprazol.

#### *Inhibitorii CYP2C19 și/sau CYP3A4*

Deoarece omeprazolul este metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute că inhibă CYP2C19 sau CYP3A4 (cum ar fi claritromicina și voriconazolul) pot duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche de omeprazol, prin scăderea ratei de metabolizare a omeprazolului. Tratamentul concomitent cu voriconazol a dus la creșterea de cel puțin de 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 pacienții cu insuficiență hepatică severă și în cazul în care este indicat tratamentul de lungă durată.

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

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

## **4.6 Fertilitatea sarcina și alăptarea**

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.

Omeprazolul se secretă în lapte, dar este puțin probabil să aibă vreo influență asupra copilului în cazul utilizării dozelor terapeutice.

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

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

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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); foarte rare ( $< 1/10000$ ), necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

### **Clasificarea pe aparate, sisteme și organe**

#### **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 metabolice și de nutriție**

Rare: Hiponatremie

Frecvență necunoscută: Hipomagneziemie; hipomagnezemia severă poate duce la hipocalcemie. Hipomagnezemia poate fi deasemenea asociată cu hipokalemia.

**Tulburări psihice**

Mai puțin frecvente: Insomnie

Rare: Agitație, confuzie, depresie

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

Rare: Uscăciunea cavității bucale, stomatită, candidoză gastro-intestinală

Frecvență necunoscută: Colită microscopică

**Tulburări hepato-biliare**

Mai puțin frecvente: Creșterea enzimelor hepatice

Rare: Hepatită însoțită sau nu de icter

Foarte rare: Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu boală hepatică preexistentă

**Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat**

Mai puțin frecvente: Dermatită, prurit, erupție cutanată, urticarie

Rare: Alopecie, fotosensibilitate

Foarte rare: Eritem poliform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)

Frecvență necunoscută: Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4).

**Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv**

Mai puțin frecvente: Fractură la nivelul șoldului, articulației pumnului sau coloanei vertebrale

Rare: Artralгии, mialgii

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

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 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**

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 au fost trecătoare, fără consecințe severe. Rata eliminării nu s-a modificat (cinetică de ordinul unu) la creșterea dozelor. Dacă este necesar, tratamentul este simptomatic. În studiile clinice au fost administrate intravenos doze de până la 270 mg într-o singură zi și de până la 650 mg pe o perioadă de trei zile, fără vreo reacție adversă legată de doză.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tulburări de hiperaciditate, medicamente pentru ulcerul peptic și boala de reflux gastro-esofagian, 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<sup>+</sup>K<sup>+</sup>- 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 pe 24 de ore de aproximativ 90%, atât pentru injecția intravenoasă cât și pentru perfuzia intravenoasă. Inhibarea secreției acide este legată de aria de sub curba concentrație plasmatică 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 peptidice ulceroase. *H. pylori* este un factor major în apariția 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 remisiunea pe termen lung a bolii ulcerelor peptidice.

#### *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 gastro-intestinale cu bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter*.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretoarii, 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.

## **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%.

### **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 dependent 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 (metabolizatorii extensivi). De asemenea, media concentrațiilor plasmatică maxime a fost mai mare, de 3-5 ori. Aceste rezultate nu au nici o importanță pentru stabilirea dozei de omeprazol.

### **Excreție**

După o doză unică, clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 30-40 l/h. Timpul de înjumătățire plasmatică al omeprazolului este de obicei mai mic de o oră, atât după administrare unică cât 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 de clearance-ului sistemic, determinate probabil de inhibarea enzimei CYP2C19 de către omeprazol și/sau de către metaboliții săi (de exemplu sulfonă). Nu s-a găsit nici un metabolit care să aibă vreun efect asupra secreției gastrice acide.

### **Grupuri speciale de pacienți**

#### *Insuficiență hepatică*

Metabolizarea omeprazolului la pacienții cu disfuncție hepatică este afectată, ducând la creșterea ASC crescută. 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 (vârstacuprinsă între 75-79 de ani).

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

În studiile efectuate pe toată durata vieții la șobolani tratați cu omeprazol, au fost observate hiperplazia celulelor ECL gastrice și tumori carcinoide. Aceste modificări reprezintă rezultatul hipergastrinемiei 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 un efectul direct al vreunui medicament în sine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hidroxid de sodiu 1 N  
Edetat disodic

### **6.2 Incompatibilități**

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 4.2.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Pulbere pentru soluție perfuzabilă: 2 ani

Soluția reconstituită: Soluția reconstituită trebuie administrată imediat după reconstituire. Orice cantitate neutilizată trebuie aruncată.

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

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original.

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

Cutie cu un flacon din sticlă incoloră, de clasa hidrolitică I, cu o capacitate de 15 ml, închis cu dop din cauciuc clorobutilic (tip I) de culoare gri, sertizat cu capsă din aluminiu. Flaconul conține pulbere pentru soluție perfuzabilă.

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

Fără cerințe speciale.

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

DR. REDDY'S LABORATORIES ROMÂNIA S.R.L.  
Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, spațiul 1, etaj 5  
Sector 1, București, România

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

6227/2014/01

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

Reînnoire – Martie 2014

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

Ianuarie, 2024