

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omeprazol Zentiva 20 mg capsule gastrorezistente

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține omeprazol 20 mg

Excipienți cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține zahăr 56-64,1 mg și lactoză anhidră 3,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă.

Capsule gastrorezistente nr. 3 (cu lungimea aproximativă 15,9 mm), cu corp de culoare brun deschis și capac de culoare roșie. Capsulele conțin pelete sferice de culoare aproape albă până la slab brun-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Omeprazol Zentiva capsule este indicat pentru:

Adulți

- Tratamentul ulcerelor duodenale
- Prevenirea recăderii ulcerelor duodenale
- Tratamentul ulcerelor gastrice
- Prevenirea recăderii ulcerelor gastrice
- Terapia de eradicare a *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în ulcerul peptic în combinație cu antibiotice adecvate
- Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS
- Prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu 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

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 1 an și ≥ 10 kg

- Tratamentul esofagitei de reflux
- Tratamentul 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

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.

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta peste 1 an și ≥ 10 kg

Tratamentul esofagitei de reflux

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

Vârsta	Greutate	Doze
≥ 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
≥ 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 pirozisului 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 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 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 capsulelor de Omeprazol Zentiva dimineată, înghițite întregi cu jumătate de pahar de apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Pentru pacienții cu dificultăți de înghițire și pentru copiii 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.

Ca alternativă, pacienții pot suga capsulele și înghiți peletele cu jumătate de pahar de apă.

Peletele cu înveliș gastrorezistent nu trebuie mestecate.

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 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 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 creșterea dozei de atazanavir la 400 mg plus 100 mg de ritonavir; nu trebuie depășită doza de 20 mg omeprazol.

Omeprazolul, similar tuturor medicamentelor antiacide, poate scădea absorbția vitaminei B₁₂ (ciancobalamină), din cauza hipo- sau aclorhidiei. Aceasta trebuie 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

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu IPP, cum este omeprazolul, timp de cel puțin trei luni, dar, în cele mai multe cazuri, timp de un an. Manifestări grave de hipomagneziemie, cum sunt oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară pot să apară, dar ele pot debuta insidios și să fie trecute cu vederea. La pacienții cei mai 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 utilizează IPP 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.

Inhibitorii de pompă de protoni, în special dacă sunt utilizați în doze mari pe perioade lungi de timp (> 1 an), pot să crească moderat riscul de fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinii și coloanei vertebrale, mai ales la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii de pompă de protoni pot să crească riscul general de fracturi cu 10-40%. Unele dintre aceste creșteri pot fi datorate altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijiri în conformitate cu ghidurile clinice în vigoare și trebuie să primească un aport adecvat de vitamina D și calciu.

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 Zentiva 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.

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

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.

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.

Omeprazol Zentiva conține zahăr, lactoză anhidră și sodiu. Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză sau fructoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență de sucrază-izomaltază nu trebuie să utilizeze acest medicament. Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) per capsulă, 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 este recomandată 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 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 a 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

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 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 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, 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 o ajustare suplimentară 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 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

La administrarea concomitentă cu inhibitori de pompă de protoni, s-a raportat creșterea concentrațiilor plasmatice ale metotrexatului la unii pacienți. La administrarea de doze mari de metotrexat poate fi necesar să fie luată în considerare o întrerupere 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, substanțele 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 determinat 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 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 sunt rifampicina și sunătoare) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatice de omeprazol, prin creșterea vitezei 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 la animale cu amestec racemic de omeprazol, administrat oral 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 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

Sumarul profilului de siguranță

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

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. 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).

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 anafilactică/șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	
Rare:	Hiponatremie
Cu frecvență necunoscută:	Hipomagneziemie; hipomagneziemia severă poate duce la hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi de asemenea 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, polipi ai glandelor fundice (benigni)
Rare:	Xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală, colită microscopică
Tulburări hepato-biliare	
Mai puțin frecvente:	Creștere a concentrației plasmatice a 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 tranzitorie, urticarie
Rare:	Alopecie, fotosensibilitate
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 la nivelul șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale (vezi punctul 4.4)
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

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 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 sunt citate cazuri de ingestie de până la 560 mg și există rapoartări 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 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 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 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 ≥ 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*.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretoorii, 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.

Pe parcursul tratamentului de lungă durată cu omeprazol s-a observat în cazul unor pacienți (atât copii cât și adulți) o creștere a numărului de celule ECL posibil asociată cu creșterea nivelului gastrinei serice. Rezultatele sunt considerate a fi fără importanță clinică.

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 Hélot) a concluzionat că omeprazol în asociere cu două antibiotice (amoxicilină și claritromicină) a fost eficace 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%.

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 hidroximeprazolului, 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.

Eliminare

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.

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 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 H₂, 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

Pelete:

Sfere de zahăr (conțin sucroză și amidon de porumb)
Lactoză anhidră
Hipromeloză 2910/6
Hidroxipropilceluloză
Laurilsulfat de sodiu
Fosfat disodic dodecahidrat
Copolimer acid metacrilic - etilacrilat (1: 1) dispersie 30%
Macrogol 6000
Talc

Capsula gelatinoasă goală conține:

Corp:

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

Capac:

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

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

2 ani.

După prima deschidere a flaconului, medicamentul poate fi păstrat maximum 3 luni la temperaturi sub 25°C.

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 umiditate. Pentru condițiile de păstrare după prima deschidere a flaconului medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu un flacon din sticlă de culoare brună (cu capacitatea de 20 ml, 40 ml, 70 ml, 100 ml), închis cu capac cu filet din PEÎD, de culoare albă, prevăzut cu desicant

sau

flacon din PEÎD de culoare albă (cu capacitatea de 15, 30, 50 ml), închis cu capac de plastic de culoare albă cu filet prevăzut cu desicant și cu închidere de siguranță pentru copii și cu inel de siguranță pentru protejarea integrității ambalajului original

sau

flacon din PEÎD de culoare albă (cu capacitatea de 15, 30, 60 ml), închis cu capac de plastic de culoare albă cu filet prevăzut cu desicant, cu inel de siguranță pentru protejarea integrității ambalajului original

sau blistere din oPA/AI/PEÎD+PE+desicant+PEÎD-AI sau oPA/AI/PVC-AI

Flacon din sticlă de culoare brună:

7, 14, 15, 28, 30 capsule gastrorezistente în flacon de 20 ml

28, 30, 50 capsule gastrorezistente în flacon de 40 ml

60, 90, 100 capsule gastrorezistente în flacon de 70 ml

Flacon din PEÎD cu închidere de siguranță pentru copii:

7, 14, 15 capsule gastrorezistente în flacon de 15 ml

28, 30 capsule gastrorezistente în flacon de 30 ml

50, 60, 100 capsule gastrorezistente în flacon de 50 ml

Flacon din PEÎD:

7, 14, 15 capsule gastrorezistente în flacon de 15 ml

28, 30 capsule gastrorezistente în flacon de 30 ml

50, 60, 100 capsule gastrorezistente în flacon de 60 ml

Blișter oPA/AI/PEÎD/PE+desicant+PEÎD-AI și oPA/AI/PVC -AI:

7 capsule (1 blișter cu 7 capsule), 14 capsule (1 blișter cu 14 capsule, 2 bliștere cu 7 capsule fiecare),

28 capsule (4 bliștere cu 7 capsule fiecare, 2 bliștere cu 14 capsule fiecare), 56 capsule (4 bliștere cu

14 capsule fiecare, 8 bliștere cu 7 capsule fiecare) capsule gastrorezistente

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni privind manipularea

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

Pentru flaconul din PEÎD cu închidere de siguranță pentru copii:

Deschideți flaconul apăsând pe capacul prevăzut cu închidere de siguranță pentru copii și răsucindu-l în sens invers acelor de ceasornic.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Zentiva, k.s.

U kabelovny 130, Dolní Měcholupy, 102 37 Praga 10

Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

11078/2018/01-41

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Autorizare – Mai 2013

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie 2024