

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omez 10 mg capsule gastrorezistente  
Omez 20 mg capsule gastrorezistente  
Omez 40 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

10 mg: Fiecare capsulă conține omeprazol 10 mg.  
20 mg: Fiecare capsulă conține omeprazol 20 mg.  
40 mg: Fiecare capsulă conține omeprazol 40 mg.

#### Excipient(ți) cu efect cunoscut:

10 mg: Fiecare capsulă conține zahăr aproximativ 18,80 – 21,50 mg.  
20 mg: Fiecare capsulă conține zahăr aproximativ 37,60 – 43,01 mg.  
40 mg: Fiecare capsulă conține zahăr aproximativ 75,20 – 86,01 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule gastrorezistente.

10 mg: Capsule gastrorezistente, opace, albe, mărimea nr. 4 (aproximativ 14,6 mm), imprimate cu „OM 10”, conținând pelete sferice.

20 mg: Capsule gastrorezistente, opace, albe, mărimea nr. 3 (aproximativ 16,1 mm), imprimate cu „OM 20”, conținând pelete sferice.

40 mg: Capsule gastrorezistente, opace, albe, mărimea nr. 1 (aproximativ 19,8 mm), imprimate cu „OM 40”, conținând pelete sferice.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Omez este indicat pentru:

#### Adulți

- Tratamentul ulcerelor duodenale

- Prevenirea recăderii ulcerelor duodenale
- Tratamentul ulcerelor gastrice
- Prevenirea recăderii ulcerelor gastrice
- În combinație cu antibioticele adecvate, pentru eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în ulcerul peptic
- Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate AINS
- Prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu factori de 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

Copii și adolescenți

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

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

Copii și adolescenți cu vârsta peste 4 ani

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

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### Adulți

##### *Tratamentul ulcerelor duodenale*

Doza recomandată la pacienții cu ulcer duodenal activ este de Omez 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în două săptămâni. În cazul pacienților 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 Omez 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea se obține de obicei în 4 săptămâni.

##### *Prevenirea recăderii ulcerelor duodenale*

Pentru prevenirea recăderii ulcerului duodenal la pacienți cu test *H. pylori* negativ sau atunci când eradicarea *H. pylori* nu este posibilă, doza recomandată este de Omez 20 mg 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 Omez 20 mg 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 ulcer gastric și răspuns terapeutic slab, se recomandă Omez 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea se obține de obicei în interval de 8 săptămâni.

##### *Prevenirea recăderii ulcerelor gastrice*

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

##### *Eradicarea *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 tiparele de rezistență locale, regionale și naționale și cu ghidurile de tratament.

- Omez 20 mg + claritromicină 500 mg + amoxicilină 1000 mg, fiecare de două ori pe zi timp de o săptămână sau
- Omez 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
- Omez 40 mg o dată pe zi cu amoxicilină 500 mg și 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 Omez 20 mg 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 tratamentului cu AINS la pacienții cu factori de risc crescut*

Pentru prevenirea apariției ulcerelor gastrice sau duodenale asociate AINS la pacienții cu risc crescut (vârsta > 60 ani, istoric de ulcer gastric și duodenal, istoric de hemoragie digestivă superioară) doza recomandată este de Omez 20 mg o dată pe zi.

#### *Tratamentul esofagitei de reflux*

Doza recomandată este de Omez 20 mg 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 severă se recomandă Omez 40 mg 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 Omez 10 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la Omez 20 – 40 mg o dată pe zi.

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

Doza recomandată este de Omez 20 mg 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 Omez 20 mg pe zi, se recomandă investigații suplimentare.

#### *Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison*

La pacienții cu sindromul Zollinger-Ellison, doza trebuie ajustată individual și tratamentul trebuie continuat atât cât este indicat din punct de vedere clinic. Doza inițială recomandată este de Omez 60 mg 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 Omez pe zi. Atunci când doza depășește Omez 80 mg pe zi, aceasta trebuie divizată și administrată în două prize zilnice.

#### *Copii și adolescenți*

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

### *Tratamentul esofagitei de reflux*

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

Vârstă	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 piroziselui și regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian:* Durata tratamentului este de 2 – 4 săptămâni. Dacă controlul asupra simptomelor nu a fost obținut după 2 – 4 săptămâni, pacientul necesită investigații suplimentare.

### Copii și adolescenți cu vârsta peste 4 ani

#### *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: Omez 10 mg , amoxicilină 25 mg/kg greutate corporală și claritromicină 7,5 mg/kg greutate corporală, administrate împreună de două ori pe zi timp de 1 săptămână.
31 – 40 kg	În asociere cu două antibiotice: Omez 20 mg , amoxicilină 750 mg și claritromicină 7,5 mg/kg greutate corporală, administrate împreună de două ori pe zi timp de 1 săptămână.
> 40 kg	În asociere cu două antibiotice: Omez 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 (vezi pct. 5.2).

#### *Vârstnici*

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

### Mod de administrare

Se recomandă administrarea capsulelor de Omez dimineața, înghițite întregi cu o jumătate de pahar de apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

*Pentru pacienții cu dificultăți de înghițire și pentru copii care pot bea sau înghiți alimente semisolide*  
Pacienții pot desface capsula și înghiți conținutul cu jumătate de pahar de apă sau după amestecarea conținutului într-un lichid ușor acid, de exemplu, suc de fructe sau compot de mere ori în apă plată. Pacienții trebuie atenționați că dispersia trebuie luată 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 microgranulele cu o jumătate de pahar de apă. Microgranulele cu înveliș enteric nu trebuie mestecate.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la substanța(e) activă(e), la 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, hematemă 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; dar nu trebuie depășită doza de 20 mg omeprazol.

Omeprazolul, ca toate medicamentele antiacide, poate scădea absorbția vitaminei B<sub>12</sub> (cianocobalamină) 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 B<sub>12</sub>.

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.

S-a raportat hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), precum omeprazolul, pentru cel puțin trei luni și, în majoritatea cazurilor, timp de un an. Pot apărea manifestări grave ale hipomagneziemiei, cum sunt fatigabilitatea, tetania, delirul, convulsiile, amețeala și aritmia ventriculară, dar acestea pot să înceapă insidios și pot trece neobservate. La pacienții cei mai afectați, hipomagneziemia se ameliorează după înlocuirea magneziului și oprirea IPP.

La pacienții pentru care se așteaptă un tratament de lungă durată sau care utilizează IPP cu digoxină sau cu medicamente care pot cauza hipomagneziemia (de exemplu, diuretice), medicii specialiști pot lua în considerare măsurarea valorilor magneziului înainte de începerea și, periodic, în timpul tratamentului cu IPP.

Reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), reacția indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate rar și foarte rar în asociere cu tratamentul cu omeprazol.

Inhibitorii pompei de protoni, în special dacă sunt utilizați în doze mari sau pentru perioade lungi (>1 an), pot crește ușor riscul unei fracturi a șoldului, a încheieturii sau a coloanei vertebrale, mai ales la pacienții vârstnici sau în prezența unor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează faptul că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul general de fractură cu 10 – 40%. O parte a acestei creșteri poate fi cauzată de alți factori de risc.

Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să fie îngrijiți conform ghidurilor clinice curente și trebuie să aibă un aport adecvat de 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 plasmaticice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Omez trebuie oprit pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmaticice 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.

#### *Insuficiență renală*

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

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

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

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastrointestinale cu germeni ca *Salmonella* și *Campylobacter*, iar la pacienții internați, posibil și *Clostridium difficile* (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) 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 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 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 biodisponibilității digoxinei cu 10%. 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 intensificată în acest caz.

### *Clopidogrel*

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

S-au raportat date inconsecvente referitoare la implicațiile clinice ale interacțiunii farmacocinetice/farmacodinamice a omeprazolului referitoare la evenimente cardiovasculare, atât din studiile observaționale, cât și din cele clinice. Ca o 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 din 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 altă ajustare a dozei la terminarea tratamentului cu omeprazol.

#### Mecanism necunoscut

##### *Saquinavir*

Administrarea concomitentă de omeprazol împreună cu saquinavir/ritonavir a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice cu până la aproximativ 70% pentru saquinavir, asociată cu o bună tolerabilitate la pacienții infectați cu HIV.

##### *Tacrolimus*

S-a raportat că administrarea concomitentă de omeprazol a crescut concentrațiile plasmatice de tacrolimus. Este necesară instituirea unei monitorizări intense a concentrațiilor de tacrolimus, precum și a funcției renale (clearance-ul creatininei) și, la nevoie, trebuie ajustată doza de tacrolimus.

##### *Metotrexat*

La administrarea împreună cu inhibitorii pompei de protoni, s-a raportat creșterea valorilor plasmatice ale metotrexatului pentru unii pacienți. La administrarea de metotrexat în doze mari, trebuie luată în considerare o oprire temporară a 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 valorilor 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 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 sunătoarea) pot duce la o scădere a concentrațiilor plasmatice de omeprazol prin creșterea ratei de metabolizare a omeprazolului.

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

### Sarcina

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

### Alăptarea

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

### Fertilitatea

Studiile la animale derulate cu amestecul racemic de omeprazol, administrat pe cale orală, nu indică efecte asupra fertilității.



#### 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 tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă au astfel de reacții adverse.

#### 4.8 Reacții adverse

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

Reacții adverse cutanate severe (RACS), incluzând sindrom Stevens-Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică (NET), reacție indusă medicamentos însoțită de eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu omeprazol (vezi pct. 4.4).

##### Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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).

Aparate, sisteme și organe/frecvență	Reacție adversă
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
Rare:	Leucopenie, trombocitopenie
Foarte rare:	Agranulocitoză, pancitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem și reacție/șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Rare:	Hiponatremie
Cu frecvență necunoscută:	Hipomagneziemie, hipomagneziemia severă poate conduce la hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi de asemenea asociată cu hipokalemia.
<b>Tulburări psihice</b>	
Mai puțin frecvente:	Insomnie
Rare:	Agitație, confuzie, depresie
Foarte rare:	Agresivitate, halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli, parestezii, somnolență
Rare:	Tulburări ale gustului
<b>Tulburări oculare</b>	
Rare:	Vedere încețoșată
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente:	Vertij
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	

Rare:	Bronhospasm
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente:	Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipi ai glandelor fundice (benigni)
Rare:	Xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală
Cu frecvență necunoscută:	Colită microscopică
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
Mai puțin frecvente:	Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice
Rare:	Hepatită însoțită sau nu de icter
Foarte rare:	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu afecțiune hepatică preexistentă
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente:	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Rare:	Alopecie, fotosensibilitate, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), reacție indusă medicamentos cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Foarte rare:	Eritem poliform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)
Cu frecvență necunoscută:	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4).
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mai puțin frecvente:	Fraktură la nivelul șoldului, articulației pumnului sau coloanei vertebrale.
Rare:	Artralgi, mialgii
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Rare:	Nefrită tubulointerstițială (cu posibilă evoluție spre insuficiență renală)
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Foarte rare:	Ginecomastie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Mai puțin frecvente:	Stare generală de rău, edeme periferice
Rare:	Transpirații abundente

#### Copii și adolescenți

Siguranța omeprazolului a fost evaluată la 310 copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani cu afecțiuni legate de hiperaciditate. Există date limitate privind siguranța utilizării pe termen lung 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 pe termen lung 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](mailto:adr@anm.ro)  
Website: [www.anm.ro](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 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 grave. Rata 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 hiperaciditate, 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 eficientă a secreției gastrice acide 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 24 de ore este menținută la pacienții cu ulcer duodenal, cu o scădere medie a secreției acide maximale după stimularea cu pentagastrină de circa 70%, la 24 de ore după administrare.

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

Consecutiv reducerii secreției acide și a acidității intragastrice, omeprazolul are un efect dependent de doza de reducere/normalizare a expunerii acide a esofagului la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian.

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 factori majori ai apariției bolii peptice

ulceroase. *H. pylori* este un factor major în apariția gastritei atroifice 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 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, sporește numărul de bacterii în 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 cum sunt *Salmonella* și *Campylobacter*, iar la pacienții internați, posibil și *Clostridium difficile*.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, 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 de 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.

Un număr sporit de celule ECL, care poate fi asociat cu valori mari ale gastrinei, a fost observat la unii pacienți (atât copii, cât și adulți) pe parcursul tratamentului de lungă durată cu omeprazol. Se consideră că aceste rezultate nu au semnificație 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 și 24 de 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.

#### *Eradicarea 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 eficient și sigur în tratamentul infecției cu *H. pylori* la copiii 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, față de 9,4% (3/32 pacienți) cu amoxicilină + claritromicină. Cu toate acestea, nu a fost demonstrat beneficiul clinic privind simptomele dispeptice. Acest studiu nu a prezentat nicio informație pentru copiii cu vârsta sub 4 ani.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Omeprazol și omeprazol sub formă de sare de magneziu sunt substanțe instabile în mediu acid și, prin urmare, se administrează oral, sub formă de granule 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 orală unică este de aproximativ 40%. După administrări repetate o dată pe zi, biodisponibilitatea crește până la aproximativ 60%.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție la subiecții sănătoși este de aproximativ 0,3 l/kg greutate corporală. 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 hidroxiomeprazolului, 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 cu activitate enzimatică lentă. La astfel de persoane, metabolizarea omeprazolului este catalizată în principal, probabil, de CYP3A4. După administrarea repetată o dată pe zi de omeprazol 20 mg, 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 plasmatică 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 a 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 orală de omeprazol se excretă sub formă de metaboliți în urină, restul în materiile fecale, în principal prin secreție biliară.

### Liniaritate/non-liniaritate

ASC a omeprazolului crește în cazul administrării repetate. Creșterea este dependentă de doză și duce la o corelație non-lineară dintre doză și 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).

#### Copii și adolescenți

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

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

În studiile efectuate pe toată durata vieții la șobolanii tratați cu omeprazol, au fost observate hiperplazia celulelor ECL gastrice și tumori carcinoide. Aceste modificări reprezintă rezultatul hipergastrinemiei susținute secundare inhibării secreției acide.

Rezultate similare s-au obținut după tratamentul cu antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub> cu inhibitori ai pompei de protoni și după fundectomie parțială. Prin urmare, aceste modificări nu sunt efectul direct al vreunei substanțe active în sine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținut:

Sfere de zahăr (zahăr și amidon de porumb)

Hipromeloză

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Fosfat disodic dihidrat

Lauril sulfat de sodiu

Polisorbat 80

Copolimer acid metacrilic- acrilat de etil

Trietilcitrat

#### Învelișul capsulelor

Gelatină

Dioxid de titan (E 171)

Cerneala de imprimare (oxid negru de fer (E 172), propilenglicol, hidroxid de potasiu și shellac)

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon: 3 ani

Blister Al/Al (OPA-Al-PVC/Al): 18 luni

Blister PVC-PVDC/Al: 2 ani

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

Flacon: Nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare. A se ține flacon bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

Blister Al/Al (OPA-Al-PVC/Al): A se păstra la temperaturi sub 30 °C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

Blister PVC-PVDC/Al: A se păstra la temperaturi sub 25 °C, în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

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

Flacon alb din PEÎD cu capac și inel de siguranță, prevăzut cu desicant: 14, 28, 90 și 100 de capsule.

Blister Al/Al (OPA-Al-PVC/Al): 14 și 28 de capsule.

Blister PVC-PVDC /Al: 14, 28, 30 și 100 de capsule.

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

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

Fără cerințe speciale.

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

Dr. Reddy's Laboratories Romania SRL

Str. Daniel Danielopolu, nr. 30-32, etaj 5, spațiul 1, sector 1, București,  
România

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

12714/2019/01-10

12715/2019/01-10

12716/2019/01-10

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

Data primei autorizări: Septembrie 2014

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Noiembrie 2019

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

Ianuarie 2024