

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omeprazol Gemax Pharma 10 mg capsule gastrorezistente  
Omeprazol Gemax Pharma 20 mg capsule gastrorezistente  
Omeprazol Gemax Pharma 40 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Omeprazol Gemax Pharma 10 mg capsule: Fiecare capsulă conține omeprazol 10 mg.  
Omeprazol Gemax Pharma 20 mg capsule: Fiecare capsulă conține omeprazol 20 mg.  
Omeprazol Gemax Pharma 40 mg capsule: Fiecare capsulă conține omeprazol 40 mg.

#### Excipient(i) cu efect cunoscut

Fiecare capsulă de 10 mg conține sucroză aproximativ 6 mg.  
Fiecare capsulă de 20 mg conține sucroză aproximativ 12 mg.  
Fiecare capsulă de 40 mg conține sucroză aproximativ 24 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă.

Omeprazol Gemax Pharma 10 mg capsule: Capsulă gelatinoasă, mărimea „4” (de aproximativ 14,3 mm ± 0.3 mm), cu capac verde și corp alb care conține pelete sferice de culoare albă până la aproape albă sau alb crem.

Omeprazol Gemax Pharma 20 mg capsule: Capsulă gelatinoasă, mărimea „4” (de aproximativ 14,3 mm ± 0.3 mm), cu capac albastru și corp alb care conține pelete sferice de culoare albă până la aproape albă sau alb crem.

Omeprazol Gemax Pharma 40 mg capsule: Capsulă gelatinoasă, mărimea „3” (de aproximativ 15,9 mm ± 0.3 mm), cu capac alb și corp gri care conține pelete sferice de culoare albă până la aproape albă sau alb crem.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Omeprazol Gemax Pharma capsule este indicat pentru:

#### Adulți

- Tratatamentul ulcerelor duodenale
- Prevenirea recăderii ulcerelor duodenale

- Tratamentul ulcerelor gastrice
- Prevenirea recăderii ulcerelor gastrice
- În asociere cu antibiotice adecvate, pentru eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în ulcerul peptic
- Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS
- Prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu administrarea de AINS la pacienții cu risc
- Tratamentul esofagitei de reflux
- Tratamentul pe termen lung al pacienților cu esofagită de reflux vindecată
- Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian
- Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

#### Utilizarea la copii și adolescenți

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

- Tratamentul esofagitei de reflux
- Tratamentul simptomatic al pirozisului și al regurgitării acide din boala de reflux gastro-esofagian

*Copii cu vârsta peste 4 ani și adolescenți*

- În asociere cu antibiotice în tratamentul ulcerului duodenal cauzat 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 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în decurs de două săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei după o perioadă de tratament de încă două 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 decurs de patru săptămâni.

##### *Prevenirea recidivelor ulcerelor duodenale*

Pentru prevenirea recidivelor ulcerului duodenal la pacienții care nu prezintă *H. pylori* 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 decurs de patru săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei după o perioadă de tratament de încă patru 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 decurs de opt săptămâni.

##### *Prevenirea recidivelor ulcerelor gastrice*

Pentru prevenirea recidivelor la pacienții 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 la 40 mg omeprazol o dată pe zi.

##### *Eradicarea *H. pylori* în ulcerul peptic*

Pentru eradicarea *H. pylori*, alegerea antibioticelor trebuie să ia în considerare toleranța individuală a pacientului la medicamente și trebuie realizată în conformitate cu tiparele 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 regim de tratament, dacă pacientul continuă să fie *H. pylori* pozitiv, tratamentul poate fi repetat.

#### *Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu administrarea de AINS*

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

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

Pentru prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu administrarea de AINS la pacienții cu risc (vârsta > 60 ani, antecedente de ulcere gastrice și duodenale, antecedente de hemoragie gastro-intestinală superioară), 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 decurs de patru săptămâni.

La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei după o perioadă de tratament de încă patru săptămâni.

La pacienții cu esofagită de reflux severă se recomandă 40 mg omeprazol o dată pe zi, iar vindecarea se obține de obicei în decurs de opt săptămâni.

#### *Tratamentul pe termen lung al pacienților cu esofagită de reflux vindecată*

Pentru tratamentul pe termen lung 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 în mod adecvat la 10 mg omeprazol pe zi și prin urmare, trebuie luată în considerare ajustarea individuală a dozei.

Dacă nu s-a obținut controlul simptomelor după patru săptămâni de tratament cu 20 mg omeprazol pe zi, se recomandă 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 boli severe și răspuns terapeutic neadecvat la alte tratamente au fost eficient controlați și mai mult de 90% din pacienți au fost menținuți la doze de 20-120 mg omeprazol pe zi. Dozele mai mari de 80 mg omeprazol pe zi se împart în două prize și se administrează de două ori pe zi.

#### Grupuri 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).

#### *Vârșnici*

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

#### *Copii și adolescenți*

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

#### *Tratamentul esofagitei de reflux*

##### *Tratamentul simptomatic al pirozisului și regurgitării acide din boala de reflux gastro-esofagian*

Dozele recomandate sunt următoarele:

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

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

#### *Tratamentul simptomatic al pirozisului și regurgitării acide din boala de reflux gastro-esofagian:*

Durata tratamentului este de 2-4 săptămâni. Dacă 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 cauzat de H. Pylori*

Atunci când este aleasă terapia combinată adecvată, trebuie luate în considerare îndrumările oficiale naționale, regionale și locale cu privire la rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai frecvent 7 zile, dar uneori până la 14 zile) și utilizarea adecvată a medicamentelor antibacteriene.

Tratamentul trebuie supravegheat 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 corp și claritomicină 7,5 mg/kg corp administrate împreună de două ori pe zi, timp de o săptămână.
31-40 kg	În asociere cu două antibiotice: omeprazol 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritomicină 7,5 mg/kg corp administrate împreună de două ori pe zi, timp de o săptămână.
$> 40$ kg	În asociere cu două antibiotice: omeprazol 20 mg, amoxicilină 1 g și claritomicină 500 mg administrate împreună de două ori pe zi, timp de o săptămână.

#### Mod de administrare

Se recomandă administrarea capsulelor de omeprazol dimineața, înghițite întregi cu jumătate de pahar cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau zdrobite.

#### *Pentru pacienții cu dificultăți de deglutiție și pentru copiii care pot bea sau înghiți alimente semi-solide*

Pacienții pot deschide capsula și înghiți conținutul cu o jumătate de pahar cu apă sau după amestecarea conținutului într-un lichid ușor acid, de exemplu, suc de fructe sau piure de mere sau în apă necarbogazoasă. Pacienții trebuie atenționați că dispersia trebuie administrată imediat (sau în decurs de 30 minute) și amestecată întotdeauna înainte de a fi băută și apoi urmată de clătirea cu o jumătate de pahar cu apă.

Ca alternativă, pacienții pot suge capsula și înghiți peletele cu o jumătate de pahar cu apă. Peletele acoperite enteric nu trebuie mestecate.

### **4.3 Contraindicații**

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

Ca și în cazul 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 alarmant (de exemplu, pierdere în greutate semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemă sau melenă) și când se suspectează sau este prezent ulcerul gastric, trebuie excluse afecțiunile maligne deoarece tratamentul poate atenua simptomele și poate întârzia diagnosticul.

Nu este recomandată 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 este absolut necesară, se recomandă monitorizare clinică atentă (de exemplu, încărcătura virală) împreună cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg plus 100 mg de ritonavir; nu trebuie depășită doza de 20 mg omeprazol.

Omeprazolul, ca toate medicamentele care inhibă secreția gastrică, poate reduce absorbția vitaminei B<sub>12</sub> (ciancobalamină) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest aspect trebuie luat în considerare în cazul tratamentului de lungă durată la pacienții cu depozite reduse de vitamină sau cu factori de risc pentru absorbția redusă a vitaminei B<sub>12</sub>.

Omeprazolul este un inhibitor al CYP2C19. La începerea sau încetarea tratamentului cu omeprazol, trebuie luat în considerare potențialul de interacțiune cu medicamentele metabolizate prin intermediul CYP2C19. A fost observată o interacțiune între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni este neclară. Ca măsură de precauție, trebuie evitată utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel.

A fost raportată hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), precum omeprazolul, timp de cel puțin trei luni și, în cele mai multe cazuri, timp de un an. Pot să apară manifestări severe de hipomagneziemie, precum oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeală și aritmie ventriculară, dar acestea pot debuta insidios și pot fi trecute cu vederea. La majoritatea pacienților afectați, hipomagneziemia s-a ameliorat după tratamentul cu magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

În cazul pacienților la care se anticipează un tratament de lungă durată sau cărora li se administrează IPP împreună cu digoxină sau alte medicamente care pot cauza hipomagneziemie (de exemplu, diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea nivelurilor de magneziu înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic, în timpul tratamentului.

Inhibitorii de pompă de protoni (IPP), mai ales dacă sunt utilizați în doze mari și pe perioade lungi (> 1 an), poate crește ușor riscul de fractură de șold, încheietura mâinii și coloană vertebrală, predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale au sugerat că inhibitorii de pompă de protoni pot crește riscul general de fractură cu 10-40%. Unele dintre aceste creșteri pot fi datorate altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijire în concordanță cu ghidurile 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 pe zonele de piele expuse la soare, și dacă sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să solicite ajutor medical imediat, iar profesionistul din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea administrării omeprazolului. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul de LECS la administrarea de alți inhibitori de pompă de protoni.

#### Interferența cu testele de laborator

Nivelul crescut al Cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu omeprazol trebuie oprit cu cel puțin cinci zile înainte de măsurarea nivelurilor de CgA (vezi pct. 5.1). Dacă nivelurile CgA și gastrinei nu au revenit la valorile de referință după evaluarea inițială, măsurătorile trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitorul de pompă de protoni.

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

La fel ca în cazul tuturor tratamentelor pe termen lung, mai ales când perioada de tratament depășește durata de 1 an, pacienții trebuie monitorizați periodic.

#### Insuficiență renală

La pacienții tratați cu omeprazol a fost observată nefrită 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.

#### Copii și adolescenți

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

#### Sucroză

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau deficit de sucrază-izomaltază nu trebuie să ia acest medicament.

#### Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 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

Aciditatea intragastrică scăzută din timpul tratamentului cu omeprazol poate crește sau scădea absorbția substanțelor active cu absorbție dependentă de pH-ul gastric.

##### *Nelfinavir, atazanavir*

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

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a omeprazolului (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.

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) și atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntarii sănătoși a determinat o scădere 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 determinat o scădere cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir, în comparație cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi.

#### *Digoxină*

Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg pe zi) și digoxină la subiecții sănătoși a crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10%. Toxicitatea digoxinei a fost raportată rar. Totuși, este necesară prudență atunci când omeprazolul se administrează în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie astfel intensificată.

#### *Clopidogrel*

Rezultatele studiilor 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 administrat zilnic pe cale orală), rezultând o scădere a expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului în medie cu 46% și o scădere maximă a inhibării agregării plachetare (indusă de ADP), în medie cu 16%.

Date inconsecvente privind implicațiile clinice ale unei interacțiuni FC/FD a omeprazolului în ceea ce privește evenimente cardiovasculare majore au fost raportate atât din studii observaționale, cât și din studii clinice. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel trebuie evitată (vezi pct. 4.4).

#### *Alte substanțe active*

Absorbția de posaconazol, erlotinib, ketoconazol și itraconazol este semnificativ redusă și prin urmare, 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, metabolizarea substanțelor active administrate concomitent, metabolizate tot de către CYP2C19, poate fi scăzută și expunerea sistemică la aceste substanțe crescută. Exemple de astfel de medicamente sunt R-warfarina și alți antagoniști ai vitaminei K, cilostazol, diazepam și fenitoină.

#### *Cilostazol*

Omeprazolul, administrat în doze de 40 mg la subiecți sănătoși într-un studiu încrucișat, a crescut C<sub>max</sub> și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, 26%, iar unul din metaboliții săi activi cu 29% și respectiv, 69%.

#### *Fenitoină*

Se recomandă monitorizarea concentrației plasmatice de fenitoină în primele două săptămâni după inițierea tratamentului cu omeprazol și, dacă se face o ajustare a dozei de fenitoină, la terminarea tratamentului cu omeprazol trebuie să aibă loc monitorizarea și o ajustare ulterioară a dozei.

#### *Mecanism necunoscut*

#### *Saquinavir*

Administrarea concomitentă de omeprazol cu saquinavir/ritonavir a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice până la aproximativ 70% pentru saquinavir, asociată cu o bună tolerabilitate în cazul pacienților infectați cu HIV.

#### *Metotrexat*

La administrarea concomitentă cu inhibitori ai pompei de protoni, s-a raportat creșterea valorilor plasmatică ale metotrexatului la unii pacienți. La administrarea de metotrexat în doze mari poate fi necesar să fie luată în considerare o întrerupere temporară a administrării omeprazolului.

#### *Tacrolimus*

S-a raportat că administrarea concomitentă de omeprazol crește concentrațiile plasmatică de tacrolimus. Trebuie efectuată o monitorizare intensificată a concentrațiilor de tacrolimus, precum și a funcției renale (clearance-ul creatininei) și, dacă este necesar, trebuie ajustată doza de tacrolimus.

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

#### *Inhibitori 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 plasmatică de omeprazol prin scăderea ratei de metabolizare a omeprazolului. Tratamentul concomitent cu voriconazol a determinat mai mult decât dublarea expunerii la omeprazol. Deoarece dozele mari de omeprazol au fost bine tolerate, o ajustare a dozei de omeprazol nu este necesară în general. Cu toate acestea, ajustarea dozei trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică severă și dacă este indicat tratamentul de lungă durată.

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

Substanțele active cunoscute că induc enzimele CYP2C19 sau CYP3A4 sau pe ambele (cum este rifampicina și sunătoare) pot duce la scăderea concentrațiilor plasmatică de omeprazol prin creșterea ratei de metabolizare a omeprazolului.

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

#### Sarcina

Rezultatele de la trei studii epidemiologice prospective (rezultate de la mai mult de 1000 de expuneri) nu indică 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 influențeze copilul atunci când se administrează în doze terapeutice.

#### Fertilitatea

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

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

Este puțin probabil ca omeprazolul să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea reacții adverse la medicament, cum sunt amețeala și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). Dacă sunt afectați, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

### **4.8 Reacții adverse**

#### Rezumatul profilului de siguranță

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

#### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În programul de studii clinice pentru omeprazol și după punerea pe piață au fost identificate sau suspectate reacțiile adverse de mai jos. Niciuna nu s-a constatat a fi dependentă de doză. Reacțiile



adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență, pe Aparate, Sisteme și Organe (ASO).

Categoriile de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ), foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

<b>ASO/frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</b>	
<i>Rare:</i>	Leucopenie, trombocitopenie
<i>Foarte rare:</i>	Agranulocitoză, pancitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
<i>Rare:</i>	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem și reacție/șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
<i>Rare:</i>	Hiponatremie
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Hipomagneziemie; hipomagneziemia severă poate duce la hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi, de asemenea, asociată cu hipopotasemia.
<b>Tulburări psihice</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Insomnie
<i>Rare:</i>	Agitație, confuzie, depresie
<i>Foarte rare:</i>	Agresivitate, halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
<i>Frecvente:</i>	Cefalee
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Amețeală, parestezie, somnolență
<i>Rare:</i>	Tulburări ale gustului
<b>Tulburări oculare</b>	
<i>Rare:</i>	Vedere încețoșată
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Vertij
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
<i>Rare:</i>	Bronhospasm
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
<i>Frecvente:</i>	Dureri abdominale, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipi glandulari fundici (benigni)
<i>Rare:</i>	Xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală
<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Colită microscopică
<b>Tulburări hepatobiliare</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Creșterea valorilor enzimelor hepatice
<i>Rare:</i>	Hepatită cu sau fără icter
<i>Foarte rare:</i>	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu boală hepatică preexistentă
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
<i>Rare:</i>	Alopecie, fotosensibilitate
<i>Foarte rare:</i>	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)

<i>Cu frecvență necunoscută:</i>	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Fractură de șold, încheietura mâinii sau coloană vertebrală
<i>Rare:</i>	Artralgie, mialgie
<i>Foarte rare:</i>	Slăbiciune musculară
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
<i>Rare:</i>	Nefrită tubulointerstițială (cu posibilă evoluție spre insuficiență renală)
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
<i>Foarte rare:</i>	Ginecomastie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
<i>Mai puțin frecvente:</i>	Stare generală de rău, edem periferic
<i>Rare:</i>	Hipersudorație

#### Copii și adolescenți

Siguranța administrării omeprazolului a fost evaluată la un total de 310 copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani, cu afecțiuni asociate cu aciditatea. Există date limitate privind siguranța pe termen lung provenind de la 46 de copii care au primit tratament de întreținere cu omeprazol în timpul unui studiu clinic pentru esofagită erozivă severă pe o perioadă de până la 749 zile. Profilul reacțiilor adverse a fost, în general, același ca pentru adulți, în ceea ce privește tratamentul de scurtă durată, cât și pe 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 cu privire la efectele supradozajului cu omeprazol la om sunt limitate.

În literatura de specialitate au fost descrise doze de până la 560 mg și s-au primit raportări ocazionale când dozele orale unice au ajuns până la 2400 mg omeprazol (de 120 de ori doza clinică recomandată uzual). Au fost raportate greață, vărsături, amețeli, dureri abdominale, diaree și cefalee. De asemenea, apatia, depresia și confuzia au fost descrise în cazuri izolate.

Simptomele descrise au fost tranzitorii și nu au fost raportate efecte grave. Rata de eliminare nu s-a modificat (cinetică de ordinul unu) la creșterea dozelor. Tratamentul, dacă este necesar, este simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru tulburări legate de aciditate, medicamente pentru tratamentul ulcerului gastro-duodenal și al bolii de reflux gastro-esofagian, inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC01

### Mecanism de acțiune

Omeprazolul, un amestec racemic de doi enantiomeri, reduce secreția gastrică acidă printr-un mecanism de acțiune selectiv. 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 zilnice în doză unică.

Omeprazolul este o bază slabă și este concentrat și convertit la forma activă în mediul foarte acid din canalicii intracelulari ai celulelor parietale, unde inhibă enzima ATP-aza  $H^+/K^+$ - pompă de protoni. Acest efect asupra etapei finale a procesului de formare a acidului gastric este dependent de doză și oferă o inhibare foarte eficientă atât a secreției acide bazale, cât și a secreției acide stimulate, indiferent de stimul.

### Efecte farmacodinamice

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

#### *Efectul asupra secreției de acid gastric*

Administrarea orală de omeprazol o dată pe zi produce o inhibare rapidă și eficace a secreției gastrice acide diurne și nocturne, efectul maxim fiind atins în decurs de 4 zile de tratament. Cu omeprazol 20 mg, o scădere medie de cel puțin 80% a acidității intragastrice în 24 ore este menținută la pacienții cu ulcer duodenal, cu o scădere medie a secreției acide maximale, după stimularea cu pentagastrină, de aproximativ 70% la 24 de ore de la administrare.

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

Ca o consecință a reducerii secreției acide și a acidității intragastrice, omeprazolul, în funcție de doză, reduce/normalizează expunerea acidă a esofagului la pacienții cu boală de reflux gastro-esofagian. Inhibarea secreției gastrice 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.

Nu a fost observat fenomenul de tahifilaxie în timpul tratamentului cu omeprazol.

#### *Efectul asupra Helicobacter pylori*

*H. pylori* este asociat cu boala ulceroasă peptică, incluzând ulcerul duodenal și gastric.

*H. pylori* este un factor major în apariția gastritei. *H. pylori* alături de aciditatea gastrică sunt factori majori în dezvoltarea bolii ulceroase peptice. *H. pylori* este un factor major în apariția gastritei atroifice care este asociată cu un risc crescut de apariție a cancerului gastric.

Eradicarea *H. pylori* cu omeprazol și antibiotice este asociată cu rate mari de vindecare și cu remisii pe termen lung ale 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 cazurile în care hipersensibilitatea cunoscută exclude utilizarea oricărei combinații triple.

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

În timpul tratamentului de lungă durată a fost raportată o frecvență oarecum crescută a chisturilor glandulare gastrice. Aceste modificări sunt o consecință fiziologică a inhibării accentuate a secreției gastrice acide, sunt benigne și par să fie reversibile.

Scăderea acidității gastrice prin orice mijloace, inclusiv prin inhibitorii pompei de protoni, crește numărul de bacterii gastrice prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu

medicamente care scad aciditatea poate duce la o ușoară creștere a riscului de infecții gastro-intestinale cu *Salmonella* și *Campylobacter* și, la pacienții spitalizați, posibil și cu *Clostridium difficile*.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretorii, gastrina serică crește ca răspuns la scăderea secreției acide. De asemenea, CgA crește din cauza scăderii acidității gastrice. Valorile ridicate ale CgA pot interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie întrerupt cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de măsurarea CgA. Acest lucru permite valorilor CgA, care ar putea fi crescute în mod fals după tratamentul cu IPP, să revină la intervalul de referință.

La unii pacienți (atât copii, cât și adulți), în timpul tratamentului de lungă durată cu omeprazol a fost observat un număr crescut de celule ECL, posibil legat de creșterea concentrațiilor plasmatiche de gastrină. 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, omeprazolul în doze de 0,7 până la 1,4 mg/kg a ameliorat esofagita în 90% dintre cazuri și a redus semnificativ simptomele de reflux. Într-un studiu simplu-orb, copiii cu vârsta cuprinsă între 0-24 luni cu boală de reflux gastro-esofagian diagnosticată clinic au fost tratați cu 0,5; 1,0 sau 1,5 mg omeprazol/kg. Frecvența episoadelor de vărsături/regurgitări a scăzut cu 50% după 8 săptămâni de tratament, indiferent de doză.

### *Eradicarea H. pylori la copii*

Un studiu clinic randomizat, dublu-orb (studiu Hélot) a concluzionat că omeprazolul în asociere cu două antibiotice (amoxicilină și claritromicină), a fost sigur și eficace în tratamentul infecției cu *H. pylori* la copiii cu vârsta peste 4 ani cu gastrită: rata de eradicare a *H. pylori*: 74,2% (23/31 pacienți) cu omeprazol + amoxicilină + claritromicină comparativ cu 9,4% (3/32 pacienți) cu amoxicilină + claritromicină. Cu toate acestea, nu au existat dovezi ale vreunui beneficiu clinic în ceea ce privește simptomele dispeptice. Acest studiu nu susține nicio informație pentru copiii cu vârsta mai mică de 4 ani.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Omeprazolul și omeprazolul sub formă de sare de magneziu sunt instabili în mediu acid și de aceea, se administrează oral sub formă de pelete acoperite enteric în capsule sau comprimate. Absorbția omeprazolului este rapidă, concentrațiile plasmatiche maxime apar la aproximativ 1-2 ore de la administrare. Absorbția omeprazolului are loc în intestinul subțire și se finalizează de obicei în decurs de 3-6 ore. Administrarea concomitentă cu alimentele nu are nicio influență asupra biodisponibilității. Disponibilitatea sistemică (biodisponibilitatea) după o singură doză orală de omeprazol este de aproximativ 40%. După administrarea repetată, o dată pe zi, biodisponibilitatea crește la aproximativ 60%.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție la subiecții sănătoși este de aproximativ 0,3 l/kg greutate corporală. Omeprazolul se leagă în proporție de 97% de proteinele plasmatiche.

### Metabolizare

Omeprazolul este complet metabolizat de către sistemul citocromului P450 (CYP). Cea mai mare parte a metabolizării sale este dependentă de expresia polimorfismului CYP2C19, responsabil pentru formarea hidroxioimeprazolului, principalul metabolit din plasmă. Cealaltă parte rămasă este dependentă de o altă izoenzimă specifică, CYP3A4, responsabilă de formarea omeprazol sulfonei. Ca urmare a afinității ridicate a omeprazolului pentru CYP2C19, există un potențial de inhibare competitivă și de interacțiuni metabolice intermedicamentoase cu alte substraturi ale CYP2C19. Cu toate acestea, din cauza afinității scăzute pentru CYP3A4, omeprazolul nu are potențialul de a inhiba

metabolizarea altor substraturi ale CYP3A4. În plus, omeprazolul nu are efect inhibitor asupra principalelor enzime CYP.

Aproximativ 3% din populația caucaziană și 15-20% din populațiile asiatice nu au enzima CYP2C19 funcțională și sunt numiți metabolizatori lenți. La astfel de persoane, metabolismul omeprazolului este probabil catalizat în principal de CYP3A4. După administrarea repetată, o dată pe zi a 20 mg omeprazol, valoarea ASC medie a fost de 5 până la 10 ori mai mare la metabolizatorii lenți decât la subiecții care au enzima CYP2C19 funcțională (metabolizatori rapizi). De asemenea, media concentrațiilor plasmatice maxime a fost de 3-5 ori mai mare. Aceste rezultate nu au implicații în posologia omeprazolului.

#### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al omeprazolului este de obicei mai scurt de o oră, atât după administrare orală unică, cât și după administrare orală repetată, o dată pe zi. Omeprazolul este eliminat complet din plasmă între doze, fără tendință de acumulare în cazul administrării unei singure doze zilnice. Aproape 80% din doza orală de omeprazol este eliminată sub formă de metaboliți în urină, restul în materiile fecale și provine în principal din secreția biliară.

#### Linearitate/non-linearitate

ASC a omeprazolului crește odată cu administrarea repetată. Această creștere este dependentă de doză și determină o relație doză-ASC neliniară după administrări repetate. Această dependență de timp și doză se datorează unei reduceri a metabolismului la nivelul primului pasaj și a clearance-ului sistemic, probabil cauzată de o inhibare a enzimei CYP2C19 de către omeprazol și/sau metaboliții săi (de exemplu, sulfona).

Nu s-a găsit niciun metabolit care să aibă vreun efect asupra secreției gastrice acide.

#### Grupuri speciale de pacienți

##### *Insuficiență hepatică*

Este afectată metabolizarea omeprazolului la pacienții cu disfuncție hepatică, rezultând o creștere a ASC. Omeprazolul nu a prezentat tendință de acumulare la administrarea în doză unică zilnică.

##### *Insuficiență renală*

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

##### *Vârstnici*

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

##### *Pacienți pediatrici*

În timpul tratamentului cu dozele recomandate la copiii cu vârsta începând cu 1 an au fost obținute concentrații plasmatice similare cu cele de la adulți. La copiii cu vârsta mai mică de 6 luni, clearance-ul omeprazolului este scăzut din cauza capacității reduse de metabolizare a omeprazolului.

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

În studii efectuate pe toată durata vieții la șobolani tratați cu omeprazol au fost observate hiperplazia celulelor gastrice ECL și tumori carcinoide. Aceste modificări sunt rezultatul hipergastrinemiei susținute, secundară inhibării secreției acide. Constatări similare au fost făcute după tratamentul cu antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>, inhibitori ai pompei de protoni și după fundectomie parțială. Astfel, aceste modificări nu provin dintr-un efect direct al vreunei substanțe active individuale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei:

Sfere de zahăr (formate din amidon de porumb și sucroză)  
Hidroxid de magneziu (conținând amidon de porumb)  
Fosfat disodic  
Hipromeloză tip 2910  
Laurilsulfat de sodiu  
Manitol  
Amidonglicolat de sodiu (tip A)  
Talc  
Dioxid de titan (E 171)  
Macrogol 6000  
Polisorbat 80  
Copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil (1:1), dispersie 30% (substanță uscată)

#### Compoziția capsulei de gelatină:

##### **10 mg:**

###### *Capac:*

Albastru brilliant FCF  
Oxid galben de fer (E 172)  
Gelatină

###### *Corp:*

Dioxid de titan (E 171)  
Gelatină

##### **20 mg:**

###### *Capac:*

Dioxid de titan (E 171)  
Indigotină FD&C Blue 2  
Gelatină

###### *Corp:*

Dioxid de titan (E 171)  
Gelatină

##### **40 mg:**

###### *Capac:*

Dioxid de titan (E 171)  
Gelatină

###### *Corp:*

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

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Blister: A se păstra la temperaturi sub 25 °C.

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

Flacon: Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.

A se ține flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Omeprazol Gemax Pharma 10 mg capsule gastrorezistente sunt ambalate în

- blistere termoformate din PVC-PE-PVDC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 și 112
- flacon alb din PEÎD cu desicant silicagel conținut în capacul cu filet din PP: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 și 250

Omeprazol Gemax Pharma 20 mg capsule gastrorezistente sunt ambalate în

- blistere termoformate din PVC-PE-PVDC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 și 112
- flacon alb din PEÎD cu desicant silicagel conținut în capacul cu filet din PP: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 și 250

Omeprazol Gemax Pharma 40 mg capsule gastrorezistente sunt ambalate în

- blistere termoformate din PVC-PE-PVDC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100 și 112
- flacon alb din PEÎD cu desicant silicagel conținut în capacul cu filet din PP: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105 și 120

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**

Gemax Pharma s.r.o.

Na Florenci 2116/15

Nové Město

110 00 Praga 1

Republica Cehă

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

Omeprazol Gemax Pharma 10 mg capsule gastrorezistente: 14447/2022/01-28

Omeprazol Gemax Pharma 20 mg capsule gastrorezistente: 14448/2022/01-28

Omeprazol Gemax Pharma 40 mg capsule gastrorezistente: 14449/2022/01-27

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

Data primei autorizări: Mai 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Ianuarie 2024