

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omeprazol Antibiotice 20 mg capsule gastrorezistente  
Omeprazol

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține omeprazol 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține 129.435 mg de zahăr.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule gastrorezistente

Capsule gastrorezistente, cu corp de culoare roz și capac incolor, cilindrice, cu capete emisferice, suprafață netedă și lucioasă, imprimate cu „OM 20” conținând pelete sferice de culoare albă până la aproape albă.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Omeprazol Antibiotice este indicat pentru:

**Adulți:**

- Tratamentul ulcerelor duodenale
- Profilaxia recidivei ulcerelor duodenale
- Tratamentul ulcerelor gastrice
- Profilaxia recidivei ulcerelor gastrice
- În combinație cu antibioticele adecvate, pentru eradicarea *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) în ulcerul peptic
- Tratamentul ulcerului gastric și duodenal asociat tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)
- Profilaxia ulcerului gastric și duodenal asociate tratamentului cu AINS la pacienți cu risc crescut
- Tratamentul esofagitei de reflux
- Tratamentul de întreținere 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 greutatea corporală  $\geq 10$  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 combinație cu antibiotice, în tratamentul ulcerului duodenal cauzat de *H.pylori*.

## **4.2 Doze și mod de administrare**

### **Posologie**

#### **Adulți**

*Tratamentul ulcerului duodenal:*

- doza recomandată la pacienții cu ulcer duodenal activ este de 20 mg Omeprazol Antibiotice o dată pe zi.

- vindecarea apare la majoritatea pacienților în circa 2 săptămâni;
- la acei pacienți care nu au fost complet vindecați după tratamentul inițial, vindecarea se va obține după alte 2 săptămâni de tratament suplimentar;
- la pacienții cu răspuns terapeutic slab, vindecarea se va obține de obicei în decurs de 4 săptămâni de tratament cu doza de 40 mg omeprazol o dată pe zi.

*Profilaxia recidivei ulcerelor duodenale:*

Pentru a preveni recidivele de ulcer duodenal la pacienții cu *H.pylori* negativ sau când eradicarea *H.pylori* nu este posibilă, se recomandă doza de 20 mg Omeprazol Antibiotice o dată pe zi. În caz de eșec terapeutic, doza zilnică poate fi crescută la 40 mg omeprazol.

*Tratamentul ulcerului gastric:*

- doza recomandată este de 20 mg Omeprazol Antibiotice o dată pe zi.

- la majoritatea pacienților vindecarea apare în circa 4 săptămâni;
- la acei pacienți care nu au fost complet vindecați după tratamentul inițial, vindecarea se va obține după alte 4 săptămâni de tratament suplimentar;
- la pacienții cu răspuns terapeutic slab, vindecarea se va obține de obicei în decurs de 8 săptămâni de tratament cu doza de 40 mg omeprazol o dată pe zi.

*Profilaxia recidivei ulcerelor gastrice:*

Pentru a preveni recidivele la pacienții cu răspuns terapeutic slab, se recomandă doza de 20 mg Omeprazol Antibiotice o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută până la 40 mg omeprazol o dată pe zi.

*Regimuri de eradicare a Helicobacter pylori (H.pylori) în ulcerul peptic:*

Pentru eradicarea *H.pylori*, selectarea antibioticelor trebuie să ia în considerare toleranța individuală la medicamente și să fie în concordanță cu șabloanele de rezistență locală, națională și regională și cu ghidurile de tratament:

- 20 mg Omeprazol Antibiotice + 1000 mg amoxicilină + 500 mg claritromicină, fiecare de două ori pe zi, timp de 1 săptămână;

sau

- 20 mg Omeprazol Antibiotice + 250 mg claritromicină (alternativ 500 mg) + 400-500 mg metronidazole (sau 500 mg tinidazol), fiecare de două ori pe zi, timp de 1 săptămână;

sau

- 40 mg (2 capsule Omeprazol Antibiotice 20 mg) o dată pe zi + 500 mg amoxicilină + 400-500 mg metronidazol (sau 500 mg tinidazol), ultimele două de câte trei ori pe zi, timp de 1 săptămână.

Dacă totuși în urma regimurilor recomandate, testele indică *H.pylori* pozitiv, tratamentul poate fi repetat.

*Tratamentul ulcerului gastric și duodenal asociat tratamentului continuu sau ocazional cu AINS:*

- doza recomandată este de 20 mg Omeprazol Antibiotice o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 4 săptămâni.
- la acei pacienți care nu au fost complet vindecați după tratamentul inițial, vindecarea va apărea de obicei în următoarele 4 săptămâni de tratament suplimentar.

*Prevenirea ulcerului gastric și duodenal asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc crescut*

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

*Tratamentul esofagitei de reflux:*

- doza recomandată este de 20 mg Omeprazol Antibiotice o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 4 săptămâni.
- la acei pacienți la care nu s-a obținut vindecarea completă după tratamentul inițial, de regulă vindecarea va apărea în următoarele 4 săptămâni de tratament suplimentar.
- la pacienții cu esofagită de reflux severă se recomandă 40 mg (2 capsule Omeprazol Antibiotice 20 mg), o dată pe zi. Vindecarea se obține de obicei în 8 săptămâni.

*Tratamentul de întreținere al pacienților cu esofagită de reflux vindecată:*

Pentru tratamentul de întreținere al pacienților cu esofagită de reflux vindecată se recomandă 10 mg omeprazol zilnic. La nevoie, doza poate fi crescută la 20-40 mg (1-2 capsule Omeprazol Antibiotice 20 mg), o dată pe zi.

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

- doza recomandată este de 20 mg Omeprazol Antibiotice pe zi. Remisia simptomelor apare după 4 săptămâni de tratament;
- este posibil să se obțină un răspuns terapeutic adecvat și la doze de 10 mg pe zi, astfel încât se vor lua în considerare reajustări individuale de doză.

Dacă în decurs de 4 săptămâni de tratament cu 20 mg Omeprazol Antibiotice pe zi nu s-a obținut controlul simptomelor, se recomandă efectuarea de investigații suplimentare.

*Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison:*

La acești pacienți doza trebuie să fie ajustată individual, și tratamentul va fi continuat atâta timp cât situația clinică o indică.

- doza inițială recomandată este de 60 mg omeprazol pe zi (3 capsule Omeprazol Antibiotice). Toți pacienții cu boală severă și răspuns inadecvat la alte terapii au fost controlați eficient și mai mult de 90% dintre pacienți au fost menținuți pe doze de 20-120 mg omeprazol (1-6 capsule Omeprazol Antibiotice) pe zi.

Atunci când doza zilnică depășește 80 mg, aceasta trebuie divizată și administrată în două prize.

**Copii și adolescenți**

### Copii cu vârsta peste 1 an și greutatea corporală ≥ 10 kg

În tratamentul esofagitei de reflux și în tratamentul simptomatic al pirozisului și regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian, sunt recomandate următoarele doze:

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 (1 capsulă Omeprazol Antibiotice)
≥2 an	>20 kg	20 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută până la 40 mg o dată pe zi (2 capsule Omeprazol Antibiotice)

*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. Dacă în decurs de 2 - 4 săptămâni de tratament nu s-a obținut controlul simptomelor, se recomandă efectuarea de investigații suplimentare.

### Copii peste 4 ani și adolescenți:

*Tratamentul ulcerului duodenal cauzat de H. pylori:*

În selectarea terapiei combinate potrivite, trebuie luate în considerare reglementările oficiale naționale, regionale și locale privind rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai adesea 7 zile, dar în unele cazuri până la 14 zile) și utilizarea adecvată a agenților antimicrobieni.

Tratamentul trebuie monitorizat de un medic specialist.

Sunt recomandate următoarele doze:

Greutate	Doze
15 – 30 kg	În asociere cu două antibiotice: 10 mg omeprazol + 25 mg/kg corp amoxicilină + 7,5 mg/kg corp claritromicină, administrate împreună de două ori pe zi, timp 1 săptămână
31-40 kg	În asociere cu două antibiotice: 20 mg Omeprazol Antibiotice + 750 mg amoxicilină + 7,5 mg/kg corp claritromicină, administrate împreună de două ori pe zi, timp 1 săptămână
>40 kg	În asociere cu două antibiotice: 20 mg Omeprazol Antibiotice + 1000 mg amoxicilină + 500 mg claritromicină, administrate împreună de două ori pe zi, timp 1 săptămână

### Grupuri speciale de pacienți

*Insuficiență renală*

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

*Insuficiență hepatică*

Deoarece biodisponibilitatea și timpul de înjumătățire sunt crescute la pacienții cu funcție hepatică afectată, o doză zilnică de 10-20 mg omeprazol poate fi suficientă la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

*Vârstnici (peste 65 de ani)*

La vârstnici nu sunt necesare reajustări de doză (vezi pct. 5.2).

Mod de administrare:

Se recomandă administrarea capsulelor de omeprazol dimineata, preferabil fără alimente, înghițite întregi cu jumătate de pahar cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

### Copii cu vârsta sub 6 ani

Capsula se desface și conținutul ei se înghite cu jumătate de pahar cu apă sau după amestecarea conținutului într-un lichid ușor acid, de exemplu suc de fructe sau compot de mere sau în apă plată.

*Pentru pacienții cu dificultăți de deglutiție și pentru copii care pot bea sau înghiți alimente semisolide:* capsula se poate desface și conținutul ei se înghite cu jumătate de pahar cu apă sau după amestecarea conținutului într-un lichid ușor acid, de exemplu suc de fructe sau compot de mere sau în apă plată. Această dispersie se va consuma imediat sau în următoarele 30 minute și trebuie întotdeauna să fie agitată înainte de utilizare și să fie administrată în totalitate, prin clătirea restului de dispersie din pahar cu o jumătate de pahar cu apă.

Ca alternativă, acești pacienți vor extrage conținutul capsulelor prin suucțiune după care vor înghiți microgranulele cu jumătate de pahar cu apă. Microgranulele nu se vor mesteca sau zdrobi.

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la omeprazol, benzimidazoli substituiți sau la oricare dintre excipienții medicamentului.

Omeprazolul, ca și alți inhibitori ai pompei de protoni (PPI), nu trebuie administrat concomitent cu nelfinavir (vezi pct. 4.5)

### **4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În prezența oricăror simptome alarmante (de exemplu:: scădere ponderală semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemă sau melenă) și când este suspectat sau chiar este prezent ulcerul gastric, afecțiunile maligne trebuie excluse înainte de începerea tratamentului, deoarece tratamentul poate reduce simptomele și întârzia diagnosticul.

Administrarea concomitentă de atazanavir cu un inhibitor al pompei de protoni, nu este recomandată (vezi pct. 4.5). Dacă administrarea concomitentă este considerată inevitabilă, monitorizarea clinică atentă (de exemplu, încărcarea virală) este recomandată, împreună cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg plus 100 mg ritonavir iar doza de 20 mg omeprazol nu trebuie depășită.

Omeprazolul, ca toate medicamentele blocante ale acidității, poate reduce absorbția vitaminei B12 (ciancobalamina) datorită hipo- sau aclorhidriei. 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 citocromului CYP2C19. Când se începe sau se termină tratamentul cu omeprazol, potențialele interacțiuni cu medicamentele metabolizate de CYP2C19 trebuie luate în considerare. Este observată o interacțiune între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca o precauție, utilizarea concomitentă a omeprazolului și clopidogrelului trebuie să fie descurajată.

### Interferența cu testele de laborator

Valorile crescute ale concentrației plasmatice a cromograninei A (CgA) pot interfera cu rezultatele investigațiilor referitoare la tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu omeprazol trebuie întrerupt temporar, pentru cel puțin cinci zile, înainte de determinarea valorilor concentrației plasmatice a CgA (vezi pct. 5.1).

Dacă CgA și gastrina nu au revenit la valorile de referință după măsurătorile inițiale, acestea trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitori de pompă de protoni.

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

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

În cazul tratamentelor de lungă durată, în special cele care depășesc 1 an, pacienții trebuie monitorizați periodic.

Administrarea de medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP), în special în doze mari și pe perioade îndelungate (peste 1 an), poate crește moderat riscul de fractură de șold, fractură radiocarpiană și de coloană vertebrală predominant la pacienții vârstnici sau la pacienții cu alți factori de risc cunoscuți. Studiile observaționale indică faptul că medicamentele inhibitoare de pompă de protoni pot determina creșterea cu 10-40% a riscului de fracturi. În anumite cazuri, respectiva creștere a riscului de fracturi este determinată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de apariție a osteoporozei trebuie tratați conform ghidurilor clinice curente și trebuie să beneficieze de un aport adecvat de vitamina D și calciu.

S-a raportat apariția de hipomagneziemie severă la pacienții tratați cu medicamente inhibitoare de pompă de protoni (IPP), precum omeprazol, timp de cel puțin trei luni. Pot apărea manifestări grave ale hipomagneziemiei, precum fatigabilitate, tetanie, delir, convulsii, amețeli, aritmii ventriculare, însă aceste manifestări pot avea debut insidios și pot fi trecute cu vederea. La pacienții cei mai afectați, în majoritatea cazurilor, simptomele de hipomagneziemie s-au ameliorat după începerea tratamentului cu magneziu și încetarea administrării IPP.

În cazul pacienților la care se anticipează un tratament de lungă durată sau al celor cărora li se administrează IPP împreună cu digoxina sau alte medicamente care pot determina apariția hipomagneziemiei (de exemplu, diuretice), specialiștii din domeniul sănătății trebuie să aibă în vedere determinarea concentrației de magneziu din sânge înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic, în timpul tratamentului.

Lupus eritematos cutanat subacut (LECS): inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte frecvente de LECS. Dacă apar leziuni, mai ales pe zonele de piele expuse la soare, și sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să ceară imediat ajutor medical iar medicul trebuie să ia în considerare oprirea tratamentului cu omeprazol. Apariția unui LECS după tratamentul anterior cu inhibitorii de pompă de protoni, pot crește riscul de LECS cu alți inhibitorii de pompă de protoni.

#### **Omeprazol Antibiotice conține zahăr.**

Datorită conținutului în 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.

### **4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune**

#### **Efectele omeprazolului asupra farmacocineticii altor substanțe active**

##### **Substanțe active cu absorbția dependentă de pH-ul gastric**

Reducerea acidității gastrice produsă de omeprazol poate să crească sau să scadă absorbția substanțelor active cu absorbția dependentă de pH-ul gastric.

##### *Nelfinavir, atazanavir:*

Concentrațiile plasmatiche ale nelfinavirului și atazanavirului sunt scăzute în cazul administrării concomitente cu omeprazol.

Este contraindicată administrarea concomitentă a omeprazolului cu nelfinavir (vezi pct. 4.3).

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

Nu se recomandă administrarea concomitentă de omeprazol cu atazanavir (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) și atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat reducerea 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 voluntari sănătoși a determinat scăderea 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 determinat creșterea cu 10% a biodisponibilității digoxinei. Rareori, s-a raportat toxicitatea digoxinei. Cu toate acestea, la pacienții vârstnici, omeprazolul în doze mari se va administra cu precauție.

Monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie luată în considerare.

### *Clopidogrel*

Într-un studiu clinic încrucișat, clopidogrel (300 mg doză de încărcare urmată de 75 mg/ zi) singur și în asociere cu omeprazol (80 mg/zi) au fost administrate timp de 5 zile. Expunerea la metabolitul activ al clopidogrelului a scăzut cu 46% (Ziua 1) și cu 42% (Ziua 5) când clopidogrel și omeprazol au fost administrate împreună. Media inhibării agregării plachetare (IAP) a fost diminuată cu 47% (la 24 ore) și cu 30% (Ziua 5) când clopidogrel și omeprazol au fost administrate împreună. În alt studiu s-a observat că administrarea de clopidogrel și omeprazol la diferite perioade de timp nu a împiedicat interacțiunea lor care este probabil determinată de efectul inhibitor al omeprazolului asupra CYP2C19. Date contradictorii despre implicațiile clinice ale interacțiunii PK/PD în termeni de evenimente cardiovasculare majore au fost raportate din studii observaționale și clinice (vezi pct. 4.4).

### *Alte substanțe active*

Absorbția posaconazolului, erlotinibului, ketoconazolului și itraconazolului este semnificativ redusă și eficacitatea clinică a acestora poate fi afectată. În cazul administrării de posaconazol și erlotinib, utilizarea concomitentă trebuie evitată.

## **Substanțe active metabolizate de CYP2C19**

Omeprazolul este un inhibitor moderat al CYP2C19, principala enzimă care metabolizează omeprazolul. Prin urmare, atunci când este administrat concomitent cu substanțe active metabolizate tot de către CYP 2C19, metabolismul poate fi redus iar expunerea sistemică a acestor substanțe crește. Exemple de astfel de medicamente sunt: warfarina și alți antagoniști ai vitaminei K, cilostazol, diazepam și fenitoină.

### *Cilostazol*

Într-un studiu încrucișat, după administrarea a 40 mg de omeprazol la subiecți sănătoși, s-a observat creșterea C<sub>max</sub> și AUC (aria de sub curbă) pentru cilostazol cu 18%, respectiv cu 26%, iar pentru unul dintre metabolizii săi activi cu 29%, respectiv cu 69%.

### *Fenitoină*

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatice de fenitoină în primele două săptămâni de la inițierea tratamentului cu omeprazol și, dacă se ajustează doza de fenitoină, este necesară monitorizarea și reajustarea dozei la terminarea tratamentului cu omeprazol.

## **Mecanism necunoscut**

### *Saquinavir*

Administrarea concomitentă de omeprazol cu saquinavir/ritonavir a determinat 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 plasmatică ale metotrexatului la unii pacienți. La administrarea de doze mari de metotrexat poate fi necesară o întrerupere temporară a administrării omeprazolului.

#### **Efectele altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului**

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

Deoarece omeprazolul este metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute care inhibă CYP2C19 sau CYP3A4 (cum sunt claritromicina și voriconazolul) pot determina creșterea concentrațiilor plasmatică de omeprazol, prin scăderea ratei de metabolizare a omeprazolului.

Tratamentul concomitent cu voriconazol a determinat dublarea 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 necesară la pacienții cu insuficiență hepatică severă și în cazul în care este indicat tratamentul de lungă durată.

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

Substanțele active cunoscute ca inductori ai CYP2C19 sau ai CYP3A4 sau ai amândurora (cum sunt rifampicina și sunătoarea) pot determina scăderea concentrațiilor plasmatică de omeprazol, prin creșterea ratei de metabolizare a omeprazolului.

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

##### **Sarcina**

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

##### **Fertilitatea**

Studiile efectuate pe animale, cu un amestec racemic de omeprazol, administrat oral, nu indică efecte asupra fertilității.

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

Este puțin probabil ca omeprazol să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot apărea reacții adverse precum amețeli și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). În acest caz, pacienții nu ar trebui să conducă vehicule sau să folosească utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

Următoarele reacții adverse au fost raportate sau suspectate în studiile clinice cu omeprazol și după punerea pe piață. Niciunul dintre efecte nu a fost dependent de doză. Reacțiile adverse sunt clasificate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe.

Categoriile de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție:

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

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe /frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
--	------------------------

<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
Necunoscute	Hipomagneziemie: hipomagneziemia severă poate duce la hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi, de asemenea, asociată cu hipopotasemia
<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, paretezii, 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 fundici glandulari (benigni)
Rare	Xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală
Necunoscute	colită microscopică
<b>Tulburări hepato-biliare</b>	
Mai puțin frecvente:	Creșterea enzimelor hepatice
Rare	Hepatită însoțită sau nu de icter
Foarte rare:	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu boală hepatică preexistentă
<b>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</b>	
Mai puțin frecvente	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Rare	Alopecie, fotosensibilitate
Foarte rare	Eritem poliform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)
Necunoscute	Lupus eritematos cutanat subacut
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mai puțin frecvente	Fracturi ale șoldului, radiocarpiană și de coloană vertebrală
Rare	Artralгии, mialgii
Foarte rare	Slăbiciune musculară
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Rare	Nefrită interstițială
<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 de rău, edeme periferice
Rare	Hipersudorație

#### Copii:

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 raportări ocazionale de doze unice care au atins 2400 mg (de 120 de ori doza clinică recomandată uzual). În cazul supradozajului, s-au raportat greață, vărsături, amețeli, dureri abdominale, diaree și cefalee. În cazuri izolate, s-au raportat și apatie, depresie și confuzie.

Simptomele descrise au fost tranzitorii, fără consecințe severe. 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, medicamente pentru ulcerul peptic și boala de reflux gastro-esofagian, inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC01

#### **Mecanism de acțiune**

Omeprazolul, un amestec racemic de doi enantiomeri, scade secreția gastrică acidă, printr-un mecanism de acțiune foarte țintit. Este un inhibitor specific al pompei de protoni din celula parietală. Are acțiune rapidă și oferă control prin inhibarea reversibilă a secreției gastrice acide în cazul administrării o dată pe zi.

Omeprazolul este o bază slabă și este concentrat și convertit în forma activă în mediul foarte acid din canalicii intracelulari din celulele parietale, unde inhibă enzima ATP-aza H<sup>+</sup>K<sup>+</sup>- pompa de protoni. Acest efect asupra etapei finale a procesului de formare a secreției gastrice acide depinde de doză și oferă o inhibare foarte eficientă atât a secreției acide bazale cât și a celei stimulate, indiferent de stimul.

#### Efecte farmacodinamice

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

*Efectul asupra secreției gastrice acide*

Administrarea orală de omeprazol o dată pe zi, produce o inhibare rapidă și eficientă a secreției acide gastrice diurne și nocturne, cu un efect maxim obținut în 4 zile de tratament. La pacienții cu ulcer duodenal, doza de 20 mg omeprazol, scade cu cel puțin 80% aciditatea gastrică pe 24 ore, cu o scădere medie a secreției acide maximale după stimularea cu pentagastrină de circa 70%, la 24 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 acidității intragastrice, omeprazolul are un efect dependent de doza 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 gastric și duodenal. *H. pylori* este un factor major în apariția gastritei. *H. pylori* și aciditatea gastrică 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 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, crește 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 gastrointestinale cu bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* și posibil cu *Clostridium difficile* la pacienții spitalizați.

În timpul tratamentului cu medicamente antiselectorii, gastrina serică crește ca răspuns la scăderea secreției acide. De asemenea, CgA crește din cauza acidității gastrice scăzute. Valorile mari ale CgA ar putea interfera cu investigațiile pentru tumori neuroendocrine.

Dovezile publicate disponibile arată că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni trebuie întrerupt cu cel puțin 5 zile și până la 2 săptămâni înainte de măsurarea CgA. Dacă CgA și valorile gastrinei nu s-au normalizat după 5 zile, măsurările trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu omeprazol. Acest lucru este necesar pentru a permite nivelului CgA, care poate fi ușor crescut după tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni, să revină la valorile de referință.

Un număr crescut de celule ECL, posibil legate de concentrațiile serice crescute ale gastrinei, au fost observate la unii pacienți (copii și adulți) în timpul tratamentului pe termen lung cu omeprazol.

Aceste rezultate nu au nicio semnificație clinică.

#### **Utilizarea la 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 corp 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 corp. 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 Héliot) 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. Totuși, 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

Omeprazolul și omeprazolul sub formă de sare de magneziu sunt instabile în mediu acid, de aceea 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 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. Omeprazol se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 97%.

### Metabolizare

Omeprazolul este metabolizat complet de către citocromul P450 (CYP). Cea mai mare parte din metabolizarea sa este dependentă de CYP2C19 exprimată polimorfic, responsabilă de formarea hidroxioimeprazolului, principalul metabolit din plasmă. Restul este dependentă de o altă izoformă specifică, CYP3A4, responsabilă de formarea omeprazolsulfonei. 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 lenți 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.

### Excreție

Timpul de înjumătățire plasmatică al omeprazolului este de obicei mai mic de o oră, atât după administrare unică cât și după administrări repetate 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.

## **Grupuri 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 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 de lungă durată, efectuate pe șobolani tratați cu omeprazol, au fost observate hiperplazia celulelor ECL gastrice și tumori carcinoide. Aceste modificări reprezintă rezultatul hipergastrinemiei susținute secundar inhibării secreției acide. Rezultate similare s-au obținut după tratamentul cu antagoniști ai receptorului H<sub>2</sub>, cu inhibitori ai pompei de protoni și după fundectomie parțială. De aceea, aceste modificări nu sunt efectul direct al vreunui medicament în sine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Hipromeloză (H.P.M.C.E-5)  
Hidroxid de sodiu 10 %  
Sfere de zahăr (#18 - #20)  
Copolimer acid metacrilic-acrilat de etil (1:1) tip A Talc  
Dioxid de titan (E171)  
Macrogol (PEG 6000)  
Polisorbat 80  
*Capsulă*  
Gelatină  
Eritrozină FD&C Red 3 (E127)  
*Cerneală de imprimare*  
Shellac  
Oxid negru de fer (E 172)  
Propilen glicol  
Amoniac soluție concentrată  
Hidroxid de potasiu

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

A se păstra sub 25°C, în ambalajul original, pentru a fi protejat de lumină.

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

Cutie cu 2 blistere OPA-Al-PVC/Al a câte 10 capsule.

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

Fără cerințe speciale.

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

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

Antibiotice S.A.

Valea Lupului nr. 1, Iași 707410, România

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

14536/2022/01

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

Data primei autorizări: Iulie 2022

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Iulie 2022

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.