

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omeprazol Rompharm 40 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține omeprazol 40 mg.

După reconstituire și diluare, 1 ml soluție conține omeprazol 0,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă

Pulberea pentru soluție perfuzabilă este o pulbere de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Omeprazol Rompharm 40 mg pentru administrare intravenoasă este indicat la adulți ca alternativă la tratamentul pe cale orală pentru următoarele indicații:

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

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Adulți

Alternativă la tratamentul pe cale orală

La pacienții la care nu este adecvată administrarea medicației pe cale orală, se recomandă Omeprazol Rompharm 40 mg intravenos o dată pe zi. La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, doza inițială recomandată este de 60 mg omeprazol pe zi, administrată intravenos. Când dozele depășesc 60 mg pe zi, doza trebuie divizată și administrată în 2 prize pe zi.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Ajustarea dozei nu este necesară la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

La pacienții cu insuficiență hepatică, poate fi suficientă o doză zilnică de 10-20 mg (vezi pct. 5.2).

Vârstnici (>65 de ani)

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

Copii și adolescenți

Experiența cu omeprazol pentru administrare intravenoasă la copii și adolescenți este limitată.

Mod de administrare

Omeprazol Rompharm 40 mg trebuie administrat într-o perfuzie intravenoasă cu durata de 20-30 minute. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

Similar altor inhibitor ai pompei de protoni (IPP), omeprazolul nu trebuie administrat concomitent cu nelfinavir (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu, scădere ponderală semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, hematemeză sau melenă) și când se suspectează sau este prezent ulcerul gastric, trebuie excluse afecțiunile maligne, deoarece tratamentul poate ameliora simptomele și întârzia diagnosticul.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de atazanavir și inhibitori ai pompei de protoni (vezi pct. 4.5). Dacă se consideră că asocierea atazanavirului cu un inhibitor al pompei de protoni nu poate fi evitată, se recomandă o monitorizare clinică atentă (de exemplu, încărcarea virală), împreună cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg cu 100 mg de ritonavir; nu ar trebui depășită doza de 20 mg omeprazol.

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

Omeprazolul este un inhibitor al CYP2C19. La începerea sau terminarea tratamentului cu omeprazol, trebuie luate în considerare potențialul de interacțiuni cu medicamentele metabolizate de CYP2C19. A fost observată o interacțiune între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Importanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca o precauție, utilizarea concomitentă a omeprazolului și clopidogrelului trebuie descurajată.

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastro-intestinale, cum sunt infecțiile cu *Salmonella* și *Campylobacter* (vezi pct. 5.1) și, la pacienții spitalizați, posibil cu *Clostridium difficile* (vezi pct. 5.1).

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu IPP, cum este omeprazolul, timp de cel puțin trei luni, dar, în cele mai multe cazuri, timp de un an. Manifestări grave de hipomagneziemie, precum oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară pot să apară, dar ele pot debuta insidios și să fie trecute cu vederea. La cei mai mulți dintre pacienții afectați, hipomagneziemia s-a ameliorat după suplimentarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP. Pentru pacienții la care este de așteptat un tratament prelungit sau care iau IPP cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagneziemie (de exemplu, diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea concentrației de magneziu în sânge înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului. Hipomagneziemia severă poate duce la hipocalcemie.

Inhibitorii pompei de protoni, mai ales dacă se utilizează în doze mari și pe perioade lungi (>1 an), pot crește modest riscul de fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale, mai ales la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul global de fracturi cu 10-40%. O parte din această creștere poate fi cauzată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie tratați în conformitate cu ghidurile clinice actuale 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 de omeprazol. 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.

Interferența 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 omeprazol trebuie oprit temporar, 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.

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

Sodiu

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol (23 mg) de sodiu pe flacon, 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 cu 10% a biodisponibilității digoxinei. Rareori, s-a raportat toxicitatea digoxinei. Cu toate acestea, este necesară precauție când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie luată în considerare.

Clopidogrel

Rezultatele studiilor efectuate la subiecți sănătoși au arătat o interacțiune farmacocinetică (FC)/farmacodinamică (FD) între clopidogrel (300 mg doză de încărcare/75 mg doză zilnică de întreținere) și omeprazol (80 mg pe zi p.o.), rezultând o reducere a expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului cu o medie de 46% și o scădere maximă a inhibării agregării plachetare (ADP indusă), cu o medie de 16 % .

Date contradictorii despre implicațiile clinice ale interacțiunii FC/FD în termeni de evenimente cardiovasculare majore au fost raportate din studii observaționale și clinice. Ca măsură de precauție , utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel trebuie descurajată (vezi pct. 4.4).

Alte substanțe active

Absorbția de posaconazol, erlotinib, ketoconazol și itraconazol este redusă semnificativ și astfel eficacitatea clinică poate fi afectată. Utilizarea concomitentă de posaconazol și erlotinib trebuie evitată.

Substanțe active metabolizate de CYP2C19

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

Cilostazol

Omeprazolul, administrat în doze de 40 mg la voluntarii sănătoși într-un studiu încrucișat, a determinat creșterea C_{max} și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, 26%, iar pentru unul dintre metaboliții săi activi cu 29% și, respectiv 69%.

Fenitoină

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

Mecanism necunoscut

Saquinavir

Administrarea concomitentă de omeprazol cu saquinavir/ritonavir a dus la creșterea concentrațiilor plasmatică 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 plasmatică de tacrolimus. Este necesară instituirea unei monitorizări intense a concentrațiilor plasmatică 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 necesar să fie luată în considerare o întrerupere temporară a administrării omeprazolului.

Efectele altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului

Inhibitorii CYP2C19 și/sau CYP3A4

Deoarece omeprazolul este metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute că inhibă CYP2C19 sau CYP3A4 (cum ar fi claritromicina și voriconazolul) pot duce la creșterea concentrațiilor plasmatică 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 timpul utilizării concomitente, în general nu este necesară ajustarea dozei de omeprazol. Cu toate acestea, ajustarea dozei poate fi luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică severă și în cazul în care este indicat tratamentul de lungă durată.

Inductori ai CYP2C19 și/sau CYP3A4

Substanțele active cunoscute ca inductoare a CYP2C19 sau CYP3A4 sau ambele (cum ar fi rifampicina și sunătoarea) pot duce la scăderea concentrațiilor plasmatică 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 se excretă în lapte, dar este puțin probabil să aibă vreo influență asupra copilului în cazul utilizării dozelor terapeutice.

Fertilitatea

Studiile la animale cu amestec racemic de omeprazol, administrat oral nu au indicat efecte asupra fertilității.

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

Este puțin probabil ca Omeprazol Rompharm 40 mg să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot să apară reacții adverse cum sunt amețeli sau tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). Pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să folosească utilaje dacă au astfel de reacții adverse.

4.8 Reacții adverse

Sumarul profilului de siguranță

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

Lista tabelară a reacțiilor adverse

În programul de studii clinice pentru omeprazol și în cadrul experienței după punerea pe piață au fost identificate sau suspectate următoarele reacții adverse. Niciuna nu a depins de doză. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de Clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatic	
Rare:	Leucopenie, trombocitopenie
Foarte rare:	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilizare, de exemplu, febră, angioedem și reacție anafilactică / șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	
Rare:	Hiponatremie
Cu frecvență necunoscută:	Hipomagneziemie (vezi pct. 4.4); hipocalcemie*, hipopotasemie.
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Insomnie
Rare:	Agitație, confuzie, depresie
Foarte rare:	Agresivitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli, paretezii, somnolență
Rare:	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	
Rare:	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare:	Bronhospasm
Tulburări gastrointestinale	
Frecvente:	Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături Polipi ai glandelor fundice (benigni)
Rare:	Xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală
Cu frecvență necunoscută:	Colită microscopică
Tulburări hepato-biliare	

Mai puțin frecvente:	Creșterea concentrației plasmatice a enzimelor hepatice
Rare:	Hepatită însoțită sau nu de icter
Foarte rare:	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu boală hepatică preexistentă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutant	
Mai puțin frecvente:	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Rare:	Alopecie, fotosensibilitate
Foarte rare:	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroză epidermică toxică (NET)
Cu frecvență necunoscută:	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente:	Fractură a șoldului, a încheieturii mâinii sau a coloanei vertebrale (vezi pct. 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare)
Rare:	Artralгии, mialгии
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Rare:	Nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Foarte rare:	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Stare de rău, edeme periferice
Rare:	Hipersudorație

*hipomagneziemia severă poate duce la hipocalcemie

A fost raportată afectarea ireversibilă a vederii în cazuri izolate de pacienți în stare critică la care s-a administrat omeprazol sub formă de injecție intravenoasă, mai ales în cazul dozelor mari, însă relația de cauzalitate nu a fost stabilită.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Informațiile disponibile referitoare la efectele supradozajului cu omeprazol la om sunt limitate. În literatură sunt citate cazuri de ingestie de până la 560 mg, și există raportări ocazionale de doze unice care au atins 2400 mg (de 120 de ori doza clinică recomandată uzual). În cazul supradozajului, s-au raportat greață, vărsături, amețeli, dureri abdominale, diaree și cefalee. În cazuri unice, s-au raportat și apatie, depresie și confuzie.

Simptomele descrise au fost 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.

În studii clinice au fost administrate intravenos doze de până la 270 mg într-o singură zi și de până la 650 mg pe o perioadă de trei zile, fără vreo reacție adversă legată de doză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tulburări de aciditate, inhibitori ai pompei de protoni
codul ATC: A02BC01

Mecanism de acțiune

Omeprazolul, un amestec racemic de doi enantiomeri, scade secreția gastrică acidă, printr-un mecanism de acțiune foarte țintit. Este un inhibitor specific al pompei de protoni din celula parietală.

Are acțiune rapidă și oferă control prin inhibarea reversibilă a secreției gastrice acide în cazul administrării o dată pe zi.

Omeprazolul este o bază slabă și este concentrat și convertit în forma activă în mediul foarte acid din canaliculi 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

La om, administrarea intravenoasă a omeprazolului produce o inhibare dependentă de doză a secreției gastrice acide. Pentru a obține imediat o reducere a acidității intragastrice, similară cu cea obținută după administrarea repetată pe cale orală a unei doze de 20 mg, se recomandă o doză inițială de 40 mg intravenos. Aceasta duce la o scădere imediată a acidității intragastrice și o scădere medie pe 24 de ore de aproximativ 90%, atât pentru injecția administrată intravenos cât și pentru perfuzia administrată intravenos.

Inhibarea secreției acide este legată de aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp (ASC) a omeprazolului și nu de concentrația plasmatică efectivă la un moment dat.

În cazul tratamentului cu omeprazol nu s-a observat fenomenul de tahifilaxie.

Efectul asupra *H. pylori*

H. pylori se asociază cu boala ulceroasă peptică, incluzând ulcerul duodenal și gastric. *H. pylori* este un factor major în apariția gastritei.

H. pylori alături de suc gastric acid reprezintă factorii majori ai apariției bolii peptice ulceroase.

H. pylori este un factor major în apariția gastritei atrofice care se asociază cu un risc crescut de apariție a 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.

Alte efecte legate de inhibarea secreției acide

În timpul tratamentului de lungă durată s-a raportat o ușoară creștere a incidenței chisturilor glandulare gastrice. Aceste modificări reprezintă o consecință fiziologică a inhibării accentuate a secreției acide, sunt benigne și par să fie reversibile.

Scăderea acidității gastrice prin orice mijloc, inclusiv prin inhibitorii pompei de protoni, crește numărul de bacterii din stomac, bacterii prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu medicamente ce scad aciditatea gastrică poate duce la o creștere ușoară a riscului de infecții gastrointestinale cu bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* și, la pacienții spitalizați, posibil cu *Clostridium difficile*.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid gastric. Valorile concentrațiilor plasmatică ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatică ale CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Dovezile publicate disponibile sugerează că tratamentul cu inhibitori de pompă de protoni trebuie întrerupt cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de evaluările CgA. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință. Pe parcursul tratamentului de lungă durată cu omeprazol s-a observat în cazul unor pacienți (atât copii cât și adulți) o creștere a numărului de celule ECL posibil asociată cu creșterea nivelului gastrinei serice.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

Volumul aparent de distribuție la subiecți sănătoși este de aproximativ 0,3 l/kg. Omeprazolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 97%.

Biotransformare

Omeprazolul este metabolizat complet de către citocromul P450 (CYP). Cea mai mare parte din metabolizarea sa este dependentă de CYP2C19 exprimată polimorfic, responsabilă de formarea hidroxioimeprazolului, principalul metabolit din plasmă. Restul este dependentă de o altă izoformă specifică, CYP3A4, responsabilă de formarea omeprazol sulfonei. Ca urmare a afinității crescute a omeprazolului pentru CYP2C19, este posibilă o inhibare competitivă și interacțiuni metabolice intermedicamentoase cu alte substraturi ale CYP2C19. Cu toate acestea, din cauza afinității scăzute pentru CYP3A4, omeprazolul nu are potențial de inhibare a metabolizării altor substraturi CYP3A4. În plus, omeprazolul nu are un efect inhibitor asupra principalelor enzime CYP.

La aproximativ 3% din populația caucaziană și 15-20% din populația asiatică lipsește o enzimă CYP2C19 funcțională, iar aceștia sunt denumiți metabolizatori lenți. La astfel de persoane, metabolizarea omeprazolului este catalizată în principal probabil de CYP3A4. După administrarea repetată o dată pe zi a 20 mg de omeprazol, ASC medie a fost de 5-10 ori mai mare la metabolizatorii lenți comparativ cu subiecții care prezintă o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori extensivi). 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

După o doză unică, clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 30-40 l/oră. Timpul de înjumătățire plasmatică al omeprazolului este de obicei mai mic de o oră, atât după administrare unică cât și după administrare repetată o dată pe zi. Între administrări omeprazolul se elimină complet din plasmă, fără a prezenta tendința de acumulare în cazul administrării o dată pe zi. Aproximativ 80% din doza de omeprazol se excretă sub formă de metaboliți în urină, restul în fecale, în principal prin secreție biliară.

Liniaritate/non-liniaritate

ASC a omeprazolului crește în cazul administrării repetate. Creșterea este dependentă de doză și duce la o corelație non-lineară doză – ASC după administrare repetată. Această dependență de timp și doză este datorată reducerii fenomenului de prim pasaj hepatic și clearance-ului sistemic, determinate probabil de

inhibarea enzimei CYP2C19 de către omeprazol și/sau metaboliții săi (de exemplu, sulfonă). Nu s-a găsit niciun metabolit care să aibă vreun efect asupra secreției gastrice acide.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență hepatică

Metabolizarea omeprazolului la pacienții cu disfuncție hepatică este afectată, ducând la creșterea ASC. Nu s-a evidențiat tendința omeprazolului de a se acumula în cazul administrării o dată pe zi.

Insuficiență renală

Farmacocinetica omeprazolului, inclusiv biodisponibilitatea sistemică și 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).

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 hipergastrinемiei susținute secundare inhibării secreției acide. Rezultate similare s-au obținut după tratamentul cu antagoniști ai receptorului H₂, cu inhibitori ai pompei de protoni și după fundectomie parțială. De aceea, aceste modificări nu sunt efectul direct al vreunui medicament în sine.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Înainte de deschidere: 2 ani

Reconstituirea soluției în flaconul cu pulbere:

Soluția reconstituită cu 5 ml soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau cu 5 ml soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%) trebuie diluată imediat.

Soluția diluată:

Stabilitatea chimică și fizică a soluției reconstituite și diluate a fost demonstrată pentru o perioadă de 12 ore la 25°C atunci când soluția reconstituită este diluată cu 100 ml soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) și pentru o perioadă de 6 h la 25°C atunci când soluția reconstituită este diluată cu 100 ml soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%).

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/ reconstituire/ diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, condițiile și timpul de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C.

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

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Pulbere în flacon de sticlă incoloră, clasă hidrolitică I închis cu dop de culoare gri-închis, din cauciuc bromobutilic siliconic și capsă din aluminiu, cu disc alb din polipropilenă, detașabil.

Mărimea cutiilor: 1 flacon x 40 mg și 5 flacoane x 40 mg.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Întreg conținutul flaconului trebuie dizolvat în aproximativ 5 ml și apoi trebuie diluat imediat în 100 ml. Trebuie utilizată soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) sau soluție perfuzabilă de glucoză 50 mg/ml (5%). Stabilitatea omeprazolului este influențată de pH-ul soluției perfuzabile și, de aceea, pentru diluare nu trebuie utilizați alți solvenți sau alte cantități.

Preparare

1. Extrageți cu o seringă 5 ml din soluția perfuzabilă din flaconul sau punga de perfuzie de 100 ml.
2. Adăugați acest volum în flaconul cu pulberea de omeprazol, amestecați cu atenție, asigurându-vă că s-a dizolvat tot omeprazolul.
3. Aspirați soluția de omeprazol înapoi în seringă.
4. Transferați soluția în flaconul sau punga de perfuzie.
5. Repetați pașii 1-4 pentru a vă asigura că toată cantitatea de omeprazol a fost transferată din flacon în flaconul sau punga de perfuzie.

Preparare alternativă pentru perfuziile din recipiente flexibile

1. Utilizați un ac de transfer cu capete duble și fixați-l la perfuzorul flaconului de perfuzie. Conectați celălalt capăt al acului la flaconul cu pulberea de omeprazol.
2. Dizolvați omeprazolul prin pomparea repetată a soluției perfuzabile între flaconul de perfuzie și flaconul cu omeprazol.
3. Asigurați-vă că s-a dizolvat toată cantitatea de omeprazol.

Soluția perfuzabilă trebuie administrată în perfuzie intravenoasă timp de 20-30 de minute.

Soluția reconstituită are pH-ul de 9,5 până la 10,5 cu soluție perfuzabilă de glucoză, și de 10 până la 11 cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9%.

Soluția diluată are pH-ul de aproximativ 8,9 până la 9,5 cu soluție perfuzabilă de glucoză, și de 9,3 până la 10,3 cu soluție perfuzabilă de clorură de sodiu 0,9%.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr.1A, Otopeni 075100, Jud. Ilfov
România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

14620/2022/01-02

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2022