

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omeprazol Noridem 40 mg pulbere pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține 40 mg de omeprazol (sub formă de omeprazol sodic 42,6 mg). După reconstituire, 1 ml conține 0,4 mg de omeprazol (sub formă de omeprazol sodic 0,426 mg).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru soluție perfuzabilă.
Pulbere albă până la aproape albă.

După dizolvare și diluție cu clorură de sodiu 0,9% pH-ul variază între 9,3-10,3. După dizolvare și diluție cu 5% glucoză pH-ul variază între 8,9-9,5.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Omeprazol Noridem pentru uz intravenos este recomandat la adulți ca alternativă la tratamentul oral în următoarele indicații:

- Tratamentul ulcerului duodenal.
- Prevenirea recidivei ulcerului duodenal.
- Tratamentul ulcerului gastric.
- Prevenirea recidivei ulcerului gastric.
- În combinație cu antibiotice adecvate, pentru eradicarea *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) în boala ulceroasă.
- Tratamentul ulcerului gastric și duodenal asociate cu AINS
- Prevenirea ulcerului gastric și ulcerului duodenal asociate cu AINS la pacienți cu risc
- Tratamentul esofagitei de reflux
- Management pe termen lung la pacienți cu esofagită de reflux vindecată
- Tratament simptomatic în boala de reflux gastro-esofagian
- Tratament în sindromul Zollinger-Ellison

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Alternativă la terapia orală

La pacienții la care utilizarea medicamentelor pe cale orală este insuficientă, se recomandă Omeprazol Noridem intravenos 40mg o dată pe zi. La pacienții cu sindromul Zollinger-Ellison, doza inițială recomandată de Omeprazol Noridem administrată intravenos este 60 mg pe zi. Pot fi necesare doze zilnice mai mari, iar doza trebuie ajustată individual. Când dozele depășesc 60 mg pe zi, doza trebuie divizată și administrată de două ori pe zi.

Populații speciale

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 secțiunea 5.2).

Vârstnici (> 65 de ani)

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

Populația pediatrică

Există o experiență limitată privind utilizarea intravenoasă de Omeprazol Noridem la copii.

Mod de administrare

Omeprazol Noridem se administrează sub formă de perfuzie intravenoasă timp de 20-30 de minute.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

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

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

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu, scădere în greutate semnificativă și involuntară, vărsături recurente, disfagie, hematemeză sau melenă) și când este diagnosticat sau suspionat ulcerul gastric, trebuie exclusă malignitatea, deoarece tratamentul poate ameliora simptomele și întârzia diagnosticul.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de atazanavir cu inhibitori ai pompei de protoni (vezi pct. 4.5). În cazul în care asocierea atazanavir cu un inhibitor al pompei de protoni este considerată inevitabilă, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu, determinarea încărcăturii virale) împreună cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg în asociere cu 100 mg de ritonavir; nu trebuie depășită doza de 20 mg de omeprazol.

Omeprazolul, la fel ca toate blocantele acide, poate reduce absorbția vitaminei B₁₂ (Ciancobalamina) din cauza hipo- sau aclorhidriei. Acest fapt trebuie luat în considerare la pacienții cu depozite scăzute în organism sau factori de risc pentru deficitul de absorbție al vitaminei B₁₂ în tratament îndelungat.

Omeprazolul este un inhibitor al CYP2C19. Când este început sau finalizat tratamentul cu omeprazol trebuie luată în considerare posibilitatea interacțiunilor cu medicamentele metabolizate pe calea CYP2C19. A fost observată interacțiunea între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Semnificația

clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel trebuie descurajată.

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate conduce la un risc ușor crescut de infecții gastrointestinale precum cele cu *Salmonella* și *Campylobacter* și, în cazul pacienților spitalizați, posibil și cu *Clostridium difficile* (vezi pct. 5.1).

La pacienți tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP), precum omeprazol, a fost raportată hipomagneziemie severă cel puțin trei luni și, în majoritatea cazurilor, timp de un an. Pot apărea manifestări grave ale hipomagneziei, precum oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară cu debut insidios, care trec neobservate. Majoritatea pacienților afectați s-au ameliorat după ce au primit tratament pentru hipomagneziemie cu refacerea depozitelor și întreruperea administrării IPP.

La pacienți care vor urma tratament prelungit sau la care IPP este administrat concomitent cu digoxină sau medicamente care pot provoca hipomagneziemie (de exemplu, diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să determine nivelul de magneziu anterior și periodic în timpul tratamentului cu IPP.

Reacțiile adverse cutanate severe (RACS), care includ sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), reacția postmedicamentoasă severă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloza exantematoasă generalizată acută (PEGA) pot fi amenințătoare de viață sau letale, fiind raportate foarte rar și, de asemenea raportate rar în asociere cu tratamentul cu omeprazol.

Inhibitorii pompei de protoni, în special utilizați în doze mari timp îndelungat (> 1 an), pot crește ușor riscul de fractură de șold, pumn și coloană vertebrală, predominant la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul general de fractură cu 10-40%. Această creștere se poate datora în parte și altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijiri conform ghidurilor clinice actuale și aport adecvat de vitamină D și calciu.

Lupus eritematos cutanat subacut (LEC Sac)

Inhibitorii pompei de protoni sunt asociați cu cazuri foarte puțin frecvente de *LEC Sac*. Dacă apar leziuni, în special pe zone cutanate expuse la soare, care se însoțesc de artralгии, pacientul trebuie ceară sfatul medicului imediat, cu întreruperea administrării Omeprazol Noridem la recomandarea unui profesionist din domeniul sănătății. *LEC Sac* care apare după tratament cu inhibitori ai pompei de protoni poate crește riscul apariției *LEC Sac* la utilizarea altor inhibitori ai pompei de protoni.

Interferența cu testele de laborator

Nivelul crescut de cromogranină A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu omeprazol trebuie întrerupt timp de cel puțin 5 zile înainte de determinarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă nivelurile de CgA și gastrină nu revin la intervalul de referință după determinarea inițială, măsurătorile trebuie repetate la 14 zile după întreruperea tratamentului cu inhibitorul pompei de protoni.

Insuficiență renală

La pacienții în tratament cu omeprazol a fost observată nefrita tubulointerstițială acută (NTA), care poate apărea în orice moment al tratamentului cu omeprazol (vezi pct. 4.8). Nefrita tubulointerstițială acută poate evolua către insuficiență renală.

Omeprazolul trebuie întrerupt dacă există suspiciunea de NTA cu inițierea imediată a tratamentului adecvat.

La fel ca în toate tratamentele pe termen lung, mai ales când tratamentul depășește 1 an, pacienții trebuie mentinuți sub supraveghere în mod regulat.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 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 gastrice în timpul tratamentului cu omeprazol poate crește sau diminua absorbția substanțelor active în cazul absorbției dependente de pH-ul gastric.

Nelfinavir, atazanavir

Nivelurile plasmatice de nelfinavir și atazanavir scad în administrare concomitentă cu omeprazol.

Administrarea concomitentă de omeprazol cu 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 a metabolitului farmacologic activ M8 a fost redusă cu aproximativ 75-90%. Interacțiunea poate de asemenea să inhibe CYP2C19.

Administrarea concomitentă de omeprazol 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 voluntari sănătoși a scăzut cu 75% expunerea la atazanavir. Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazol 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 scăzut cu aproximativ 30% expunerea 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 subiecți sănătoși a crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10%. Toxicitatea digoxinei a fost rareori raportată. Cu toate acestea, trebuie să se manifeste prudență atunci când omeprazol este administrat în doze mari la pacienți vârstnici. În acest caz ar trebui sporită monitorizarea terapeutică a digoxinei.

Clopidogrel

Rezultatele studiilor efectuate pe subiecți sănătoși au arătat o interacțiune farmacocinetică (PC)/farmacodinamică (PD) între clopidogrel (300 mg doză de încărcare/75 mg doză zilnică de întreținere) și omeprazol (administrat oral 80 mg zilnic) care a scăzut expunerea la metabolitul activ al clopidogrel în medie cu 46% și a scăzut inhibiția maximă a agregării plachetare (ADP-indusă) în medie cu 16%.

Au fost raportate date inconstante privind implicațiile clinice ale interacțiunii PC/PD a omeprazol în evenimente cardiovasculare majore, atât în studii observaționale cât și în studii clinice. Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel trebuie descurajată (vezi pct. 4.4).

Alte substanțe active

Absorbția posaconazol, erlotinib, ketoconazol și itraconazol este semnificativ redusă și, prin urmare, eficacitatea clinică poate fi afectată. Trebuie evitată utilizarea concomitentă cu posaconazol și cu erlotinib.

Substanțe active metabolizate la nivelul CYP2C19

Omeprazolul este un inhibitor moderat al CYP2C19, principala enzimă care metabolizează omeprazolul. Prin urmare, metabolizarea concomitentă a substanțelor active de asemenea mediată de CYP2C19 poate fi diminuată, și este crescută expunerea sistemică la aceste substanțe. 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_{max} și ASC pentru cilostazol cu 18% și respectiv 26%, și pentru unul dintre metabolizii 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, în cazul ajustării dozei de fenitoină, trebuie efectuată monitorizarea și ajustarea ulterioară a dozei de omeprazol până la terminarea tratamentului.

Mecanism necunoscut

Saquinavir

Administrarea concomitentă de omeprazol cu saquinavir/ritonavir a dus la creșterea nivelurilor plasmatice cu aproximativ 70% pentru saquinavir în asociere cu o bună tolerabilitate la pacienții infectați cu HIV.

Tacrolimus

S-a raportat că administrarea concomitentă de omeprazol crește nivelul seric de tacrolimus. Trebuie efectuată monitorizarea susținută a concentrațiilor de tacrolimus, precum și a funcției renale (clearance-ul creatininei), cu ajustarea la nevoie a dozei de tacrolimus.

Metotrexat

La unii pacienți a fost raportată creșterea nivelului de metotrexat administrat concomitent cu inhibitorii ai pompei de protoni. În cazul administrării de metotrexat în doze mari poate fi luată în considerare întreruperea temporară a omeprazol.

Efectele altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului

Inhibitori ai CYP2C19 și/sau CYP3A4

Având în vedere că omeprazolul este metabolizat la nivelul CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute că inhibă CYP2C19 sau CYP3A4 (precum claritromicină și voriconazol) pot crește nivelurile serice de omeprazol prin scăderea ratei de metabolizare a omeprazolului. Tratamentul concomitent cu voriconazol a avut ca efect mai mult decât dublarea expunerii la omeprazol. Deoarece dozele mari de omeprazol au fost bine tolerate, ajustarea dozei de omeprazol nu este, în general, necesară. Cu toate acestea, trebuie luată în considerare ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență hepatică severă și dacă este indicat tratament îndelungat.

Inductori ai CYP2C19 și/sau CYP3A4

Substanțele active cunoscute că induc activitatea CYP2C19 sau CYP3A4, sau a ambelor, (precum rifampicina și sunătoare) pot diminua nivelul seric al omeprazol prin creșterea ratei de metabolizare a acestuia.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Rezultatele provenind din trei studii epidemiologice prospective (care prezintă mai mult de 1000 de rezultate) nu indică efecte adverse ale omeprazol asupra sarcinii sau sănătății fătului / nou-născutului. Omeprazol poate fi utilizat în timpul sarcinii.

Alăptarea

Omeprazol se elimină în laptele matern dar este puțin probabil să aibă efect asupra copilului la doze terapeutice.

Fertilitatea

Studiile pe animale efectuate cu amestec racemic de omeprazol nu indică efecte asupra fertilității.

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

Omeprazol Noridem este puțin probabil să influențeze capacitatea de a conduce vehicule sau de a manipula utilaje. Pot apărea reacții adverse la medicament precum amețeli și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). Pacienții afectați nu trebuie să conducă vehicule sau să manipuleze utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (1-10% dintre pacienți) sunt cefaleea, durerea abdominală, constipația, diareea, flatulența și greața/vărsăturile.

Au fost raportate reacții adverse cutanate severe (RACS), care includ sindromul Stevens-Johnson (SJS), necroliza epidermică toxică (NET), reacția postmedicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematoasă generalizată acută (PEGA) asociate tratamentului cu omeprazol (vezi pct. 4.4)]

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

În programul de studii clinice pentru omeprazol și în cadrul experienței după punerea pe piață au fost identificate sau suspectate următoarele reacții adverse la medicament. Niciuna nu a depins de doză. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și clasificarea MedDRA 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 MedDRA pe aparate sisteme si organe/frecvență	Reacție adversă
Tulburări ale sistemului limfatic și sanguin	
Rare:	Leucopenie, trombocitopenie
Foarte rare:	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem și reacție/șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	
Rare:	Hiponatremie
Necunoscute:	Hipomagneziemie; hipomagneziemie severă poate conduce la hipocalcemie. Hipomagneziemie asociată de asemenea cu hipokaliemie.
Tulburări psihiatrice	
Puțin comune:	Insomnie
Rare:	Agitație, confuzie, depresie
Foarte rare:	Agresivitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	
Comune:	Cefalee
Puțin comune:	Amețeli, paretezii, somnolență
Rare:	Modificări ale gustului

Tulburări oculare	
Rare:	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	
Puțin comune:	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare:	Bronhospasm
Tulburări gastrointestinale	
Comune:	Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipoza glandelor fundice (benignă)
Rare:	Xerostomie , stomatită, candidoză gastrointestinală
Necunoscute:	Colita microscopică
Tulburări hepatobiliare	
Puțin comune:	Creșterea enzimelor hepatice
Rare:	Hepatită cu sau fără icter
Foarte rare:	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu boală hepatică preexistentă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Puțin comune:	Dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie
Rare:	Alopecie, fotosensibilitate, pustuloză exantematică acută generalizată (PEGA), reacție postmedicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Foarte rare:	Eritem multiform, sindrom Stevens-Johnson, necroză epidermică toxică (NET)
Necunoscute:	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Puțin comune:	Fractură de șold, pumn sau coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)
Rare:	Artralgii, mialgii
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și urinare	
Rare:	Nefrita tubulointerstițială (posibil cu progresie la insuficiență renală)
Tulburări ale sistemului reproductiv și ale sânului	
Foarte rare:	Ginecomastie
Tulburări generale și afecțiuni la locul de administrare	
Puțin comune:	Stare generală de rău, edeme periferice
Rare:	Hiperhidroză

Afectarea ireversibilă a vederii a fost raportată în cazuri izolate la pacienți aflați în stare critică care au primit omeprazol în perfuzie intravenoasă, mai ales în doze mari, dar nu a fost stabilită nicio relație de cauzalitate.

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

Există informații limitate cu privire la efectele supradozajului cu omeprazol la om. În literatură au fost descrise cazuri de supradozaj cu doze de până la 560 mg, ocazional raportări cu doze orale unice de până la 2400 mg omeprazol (de peste 120 de ori doza clinică recomandată în mod obișnuit). Au fost raportate simptome precum greață, vărsături, amețeli, durere abdominală, diaree și cefalee. În cazuri izolate au fost descrise de asemenea apatie, depresie și confuzie.

Simptomele descrise au fost tranzitorii și nu au fost raportate efecte adverse grave. Rata de eliminare a rămas nemodificată (cinetică de gradul I) la creșterea dozelor. La nevoie se administrează tratament simptomatic.

În studiile clinice au fost administrate doze intravenoase de până la 270 mg într-o singură zi și de până la 650 mg pe o perioadă de trei zile, fără apariția reacțiilor adverse legate de doză.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antiacide, inhibitori pompei de protoni, cod ATC: A02BC01

Mecanism de acțiune

Omeprazol, amestec racemic a doi enantiomeri, reduce secreția acidă gastrică prin mecanism de acțiune înalt selectiv. El este un inhibitor specific al pompei de protoni din celula parietală. Are o acțiune rapidă și asigură controlul prin inhibarea reversibilă a secreției gastrice acide în doză zilnică unică.

Omeprazol este o bază slabă, concentrat și convertit la formă activă în mediul înalt acid din canaliculele intracelulare ale celulei parietale, unde inhibă enzima H⁺/K⁺-ATP-ază (numită și pompă de acid). Acest efect asupra etapei finale a procesului de formare a acidului gastric este dependent de doză și asigură o inhibiție 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 omeprazol asupra secreției acide.

Efectul asupra secreției gastrice acide

Omeprazol intravenos inhibă secreția gastrică acidă la om dependent de doză. Pentru obținerea imediată a reducerii acidității gastrice similară celei obținută prin administrarea repetată a unor doze de 20 mg oral, se recomandă o primă doză de 40 mg injectată sau perfuzată intravenos. Aceasta are ca rezultat scăderea imediată și scăderea medie cu aproximativ 90% a acidității gastrice în interval de 24 de ore, atât la injecție cât și la perfuzare intravenoasă.

Inhibarea secreției acide se corelează cu aria de sub curba de concentrație plasmatică în timp (ASC) a omeprazol și nu depinde de concentrația plasmatică curentă la un anumit moment.

Nu a fost observată apariția tahifilaxiei în timpul tratamentului cu omeprazol.

Efectul omeprazol asupra H. pylori

Prezența *H. pylori* este asociată cu boala ulceroasă, care include ulcerul duodenal și ulcerul gastric. Bacteria *H. pylori* reprezintă un factor major în apariția gastritei. *H. pylori*, alături de secreția gastrică acidă, sunt principalii factori în apariția bolii ulceroase. *H. pylori* este un factor principal în dezvoltarea gastritei atrofice asociată cu un risc crescut de apariție a cancerului gastric.

Eradicarea infecției cu *H. pylori* cu omeprazol și medicamente antimicrobiene este asociată cu rate crescute de vindecare și remisie pe termen lung a bolii ulceroase.

Alte efecte ale blocării secreției acide

În tratament prelungit a fost raportată apariția de chisturi ale glandelor gastrice cu frecvență relativ crescută. Aceste modificări sunt o consecință fiziologică a inhibării pronunțate a secreției acide, sunt benigne și par a fi reversibile.

Scăderea acidității gastrice, datorată oricăror variante terapeutice, care include inhibitorii pompei de protoni, crește numărul de colonii bacteriene gastrice prezente în mod normal în tractul gastrointestinal. Tratamentul cu medicamente care scad aciditatea gastrică poate conduce la o ușoară creștere a riscului de infecții gastrointestinale, cu tulpini precum *Salmonella* și *Campylobacter*, iar la pacienții spitalizați, posibil și cu *Clostridium difficile*.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretorii, nivelurile serice de gastrină cresc ca răspuns la scăderea secreției gastrice acide. Ca urmare a reducerii acidității gastrice, crește și concentrația de CgA (cromogranină A). Nivelul crescut de CgA poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Dovezile disponibile sugerează că terapia cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie întreruptă cu 5 zile până la 2 săptămâni înainte de măsurarea CgA. Acest lucru va permite ca nivelurile de CgA, care pot fi în mod fals crescute din cauza tratamentului cu inhibitori de pompă de protoni, să revină în intervalul de referință.

La unii pacienți (atât copii, cât și adulți), în timpul tratamentului pe termen lung cu omeprazol s-a observat o creștere a numărului de celule enterocromafine, posibil legată de creșterea nivelului seric de gastrină. Aceste observații sunt considerate a fi lipsite de semnificație clinică.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

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

Metabolizare

Omeprazolul este complet metabolizat în sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP). Metabolizarea acestuia este majoritar dependentă de polimorfismul genetic al enzimelor CYP2C19, cu formarea hidroxi-omeprazol, principalul metabolit plasmatic. Partea rămasă este dependentă de o altă enzimă izoformă specifică, CYP3A4, responsabilă de formarea omeprazol-sulfonei. Ca o consecință a afinității ridicate a omeprazol pentru CYP2C19, există un potențial de inhibiție competitivă și interacțiuni de metabolizare a medicamentelor cu alte substraturi CYP2C19. Cu toate acestea, datorită afinității scăzute pentru CYP3A4, omeprazol nu are potențialul de a inhiba metabolizarea altor substraturi CYP3A4. În plus, omeprazol nu are efect inhibitor asupra principalelor enzime CYP.

La aproximativ 3% din populația caucaziană și 15-20% din populația asiatică lipsește enzima CYP2C19 funcțională și de aceea sunt numiți metabolizatori slabi. La acești indivizi, metabolizarea omeprazol este probabil catalizată în principal de CYP3A4. După administrarea repetată a 20 mg de omeprazol o dată pe zi, ASC medie a fost de 5 până la 10 ori mai mare la metabolizatorii slabi decât la subiecții cu enzima CYP2C19 funcțională (metabolizatori extensivi). Valorile medii ale concentrațiilor

plasmatice maxime au fost, de asemenea, de 3 până la 5 ori mai mari. Aceste observații nu au implicații asupra farmacologiei omeprazolului.

Eliminare

Clearance-ul plasmatic total este de aproximativ 30-40 l/h după o singură doză. Timpul de înjumătățire al omeprazolului prin eliminare plasmatică este de obicei mai scurt de o oră atât după o singură administrare o dată pe zi cât și după administrări repetate zilnice unice. Omeprazolul este eliminat complet din plasmă între administrări fără să existe tendința de acumulare în administrare zilnică unică. Aproape 80% dintr-o doză de omeprazol este excretată sub formă de metaboliți prin urină, iar restul prin fecale, provenind în principal din secreția biliară.

Liniaritate/Non-liniaritate

ASC a omeprazol crește prin administrări repetate. Această creștere este dependentă de doză și are ca rezultat o relație non-liniară doză-ASC după administrări repetate. Această dependență doză - timp se datorează scăderii metabolismului de prim pasaj și clearance-ului sistemic, probabil cauzată de o inhibare a enzimei CYP2C19 de către omeprazol și/sau metaboliții săi (de exemplu, sulfona). Nu s-a evidențiat efectul vreunui metabolit asupra secreției gastrice acide.

Populații speciale

Insuficiență hepatică

Metabolizarea omeprazol la pacienții cu disfuncție hepatică este afectată, ceea ce duce la o creșterea ASC. Omeprazol nu a demonstrat nicio tendință de acumulare administrat în doză zilnică unică.

Insuficiență renală

Farmacocinetica omeprazol, inclusiv biodisponibilitatea sistemică și rata de eliminare, sunt nemodificate la pacienții cu funcție renală scăzută.

Vârstnici

Rata de metabolizare a omeprazolului este ușor scăzută la subiecții vârstnici (75-79 ani).

5.3 Date preclinice de siguranță

În studii efectuate pe toată durata vieții la șobolani tratați cu omeprazol a fost observată hiperplazia celulelor gastrice enterocromafine și apariția de tumori carcinoide. Aceste modificări sunt consecința hipergastrinemiei susținute, secundară inhibiției acide. Observații similare au fost făcute după tratamentul cu antagoniști ai receptorilor H₂, inhibitorii pompei de protoni și rezecție gastrică parțială a regiunii fundice. În consecință, aceste modificări nu sunt rezultatul vreunui efect direct al niciunei substanțe active în parte.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Edetat disodic

Hidroxid de sodiu 1N (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

Soluție reconstituită:

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 12 ore la $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ la lumină artificială și timp de 24 de ore la $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ după dizolvare cu 5 ml de clorură de sodiu 0,9% și diluarea imediată a soluției reconstituite la 100 ml cu același solvent.

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 6 ore la $25\pm 2^{\circ}\text{C}$ la lumină artificială și timp de 24 de ore la $5\pm 3^{\circ}\text{C}$ după dizolvare cu 5 ml de glucoză 5% și diluarea imediată a soluției reconstituite la 100 ml cu același solvent.

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de păstrare în timpul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Orice soluție neutilizată trebuie eliminată.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 25°C .

Flaconul trebuie păstrat în ambalajul exterior pentru a fi protejat de lumină.

Cu toate acestea, flacoanele pot fi păstrate în afara cutiei, expuse la lumina normală de interior, timp de până la 24 de ore.

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

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă transparentă de tip I de capacitate > 8 ml, închise cu dop de cauciuc bromobutilic și sigilate cu capace din aluminiu.

Mărimea ambalajului: 1, 5, 10 sau 50 de flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Întregul conținut al fiecărui flacon trebuie dizolvat în aproximativ 5 ml și apoi diluat imediat în 100 ml de soluție pentru perfuzie. Pentru perfuzie trebuie utilizată o soluție de clorură de sodiu de 9 mg/ml (0,9%) sau o soluție de glucoză de 50 mg/ml (5%). Stabilitatea omeprazol este influențată de pH-ul soluției pentru perfuzie, motiv pentru care nu trebuie utilizați alți solvenți sau cantități pentru diluție.

Preparare:

1. Cu ajutorul unei seringi se extrag 5 ml de soluție de perfuzie din flaconul sau punga de perfuzie de 100 ml.
2. Acest volum se adaugă în flaconul cu omeprazol liofilizat și se amestecă bine, asigurându-se că tot omeprazolul este dizolvat.
3. Se extrage soluția de omeprazol înapoi în seringă.
4. Se transferă soluția în punga sau flaconul de perfuzie.
5. Se repetă pașii 1-4 pentru a se asigura că tot omeprazolul este transferat din fiolă în punga sau flaconul de perfuzie.

Preparare alternativă pentru perfuzii în recipiente flexibile

1. Se utilizează un ac de transfer cu două capete și se atașează la membrana de injecție a pungii de perfuzie.

- Se conectează celălalt capăt al acului de la flaconul de omeprazol liofilizat.
2. Se dizolvă pulberea de omeprazol prin pomparea soluției de perfuzie înainte și înapoi între punga de perfuzie și flacon.
 3. Se asigură că tot omeprazolul este dizolvat.

Soluția pentru perfuzare este practic lipsită de particule vizibile și este pentru administrare în perfuzie intravenoasă cu durată de 20-30 de minute.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Noridem Enterprises Limited
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3
Office 115, Nicosia
1065
Cipru

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15103/2023/01-04

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2023

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

August 2023