

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omevod 10 mg capsule gastrorezistente

Omevod 20 mg capsule gastrorezistente

Omevod 40 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

#### **Omevod 10 mg capsule gastrorezistente**

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține:  
omeprazol 10 mg

#### **Omevod 20 mg capsule gastrorezistente**

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține:  
omeprazol 20 mg

#### **Omevod 40 mg capsule gastrorezistente**

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține:  
omeprazol 40 mg

Excipient(ți) cu efect cunoscut:

10 mg: Fiecare capsulă gastrorezistentă conține sucroză aproximativ 18,80 – 21,50 mg și sodiu 0,38 mg (0,016 mmol).

20 mg: Fiecare capsulă gastrorezistentă conține sucroză aproximativ 37,60 – 43,01 mg și sodiu 0,76 mg (0,033 mmol).

40 mg: Fiecare capsulă gastrorezistentă conține sucroză aproximativ 75,20 – 86,01 mg și sodiu 1,51 mg (0,065 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

#### **Omevod 10 mg capsule gastrorezistente**

Capsulă gastrorezistentă.

Capsulă gelatinoasă, opacă, albă, de mărime 4, inscripționată pe capac cu „OM” și pe corp cu „10”

Conținutul capsulei: pelete sferice de culoare albă până la slab roz/bej .

#### **Omevod 20 mg capsule gastrorezistente**

Capsulă gastrorezistentă.

Capsulă gelatinoasă, opacă, albă, de mărime 3, inscripționată pe capac cu „OM” și pe corp cu „20”.

Conținutul capsulei: pelete sferice de culoare albă până la slab roz/bej.

#### **Omevod 40 mg capsule gastrorezistente**

Capsulă gastrorezistentă.

Capsulă gelatinoasă, opacă, albă, de mărime 1, inscripționată pe capac cu „OM” și pe corp cu „40”.

Conținutul capsulei: pelete sferice de culoare albă până la slab roz/bej.

## 4. DATE CLINICE

### 4.1 Indicații terapeutice

Omevod este indicat pentru:

#### Adulți

- 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 gastro-duodenal
- Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS
- Prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS la pacienții la risc
- Tratamentul esofagitei de reflux
- Îngrijirea pe termen lung a pacienților cu esofagită de reflux vindecată
- Tratamentul simptomatic în boala de reflux gastro-esofagian
- Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

#### Copii și adolescenți

*Copii cu vârsta peste 1 an și greutate corporală > 10 kg*

- Tratamentul esofagitei de reflux
- Tratamentul simptomatic al pirozității și refluxului acid în boala de reflux gastro-esofagian

*Copii și adolescenți cu vârsta peste 4 ani*

În combinație cu antibiotice pentru tratamentul ulcerului duodenal provocat de *H. pylori*

### 4.2 Doze și mod de administrare

#### Doze

##### Adulți

##### *Tratamentul ulcerelor duodenale*

Doza recomandată la pacienții cu ulcer duodenal activ este de Omevod 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în două săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei în următoarele două săptămâni. La pacienții cu ulcer duodenal și răspuns terapeutic slab, se recomandă Omevod 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea se obține de obicei în patru săptămâni.

##### *Prevenirea recăderii ulcerelor duodenale*

Pentru prevenirea recăderii ulcerului duodenal la pacienții cu *H. pylori* negativ sau atunci când eradicarea *H. pylori* nu este posibilă, doza recomandată este de Omevod 20 mg o dată pe zi. La unii pacienți, o doză zilnică de 10 mg poate fi suficientă. În caz de eșec terapeutic, doza poate fi crescută la 40 mg.

##### *Tratamentul ulcerelor gastrice*

Doza recomandată este de Omevod 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în patru săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei în următoarele patru săptămâni. La pacienții cu ulcer duodenal și răspuns terapeutic slab, se recomandă Omevod 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea se obține de obicei în opt săptămâni.

##### *Prevenirea recăderii ulcerelor gastrice*

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

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

Pentru eradicarea *H. pylori*, alegerea antibioticelor trebuie să țină cont de toleranța pacientului la medicamente și trebuie efectuată în conformitate cu tiparele de rezistență locale, regionale și naționale și cu ghidurile de tratament.

- Omecod 20 mg + claritromicină 500 mg + amoxicilină 1000 mg, fiecare de două ori pe zi timp de o săptămână sau
- Omecod 20 mg + claritromicină 250 mg (alternativ 500 mg) + metronidazol 400 mg (sau 500 mg sau tinidazol 500 mg), fiecare de două ori pe zi timp de o săptămână sau
- Omecod 40 mg o dată pe zi cu amoxicilină 500 mg și metronidazol 400 mg (sau 500 mg sau tinidazol 500 mg), ambele de trei ori pe zi timp de o săptămână.

După fiecare regim de tratament, dacă pacientul continuă să fie *H. pylori* pozitiv, terapia poate fi repetată.

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

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

#### *Prevenirea ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS la pacienții supuși riscului*

Pentru prevenirea apariției ulcerelor gastrice sau duodenale asociate cu AINS- la pacienții cu risc (vârsta > 60 ani, antecedente de ulcere gastrice și duodenale, antecedente de hemoragie digestivă superioară), doza recomandată este de Omecod 20 mg o dată pe zi.

#### *Tratamentul esofagitei de reflux*

Doza recomandată este de Omecod 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în patru săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei în următoarele patru săptămâni.

La pacienții cu esofagită de reflux severă se recomandă Omecod 40 mg o dată pe zi, iar vindecarea este de obicei obținută în 8 săptămâni.

#### *Îngrijirea pe termen lung a pacienților cu esofagită de reflux vindecată*

Pentru prevenirea recăderilor la pacienți cu esofagită de reflux vindecată, doza recomandată este de Omecod 10 mg o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 20-40 mg o dată pe zi.

#### *Tratamentul simptomatic în boala de reflux gastro-esofagiană*

Doza recomandată este de Omecod 20 mg o dată pe zi. Pacienții pot răspunde adecvat la o doză de 10 mg pe zi; prin urmare, trebuie luată în considerare ajustarea individuală a dozei.

Dacă nu s-a ajuns la controlul simptomelor după patru săptămâni de tratament cu Omecod 20 mg zilnic, se recomandă investigații suplimentare.

#### *Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison*

La pacienții cu sindrom Zollinger-Ellison, doza trebuie ajustată individual și tratamentul trebuie continuat atât cât este indicat din punct de vedere clinic. Doza inițială este de 60 mg Omecod pe zi. Toți pacienții cu boală severă și răspuns inadecvat la alte terapii au fost controlați eficient și peste 90% dintre pacienți au fost menținuți pe doze de 20 - 120 mg Omecod pe zi. Atunci când doza depășește 80 mg Omecod pe zi, aceasta trebuie divizată și administrată de două ori pe zi.

### Copii și adolescenți

#### Copii cu vârsta peste 1 an și greutate corporală > 10 kg

*Tratamentul esofagitei de reflux*

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

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

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

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

Durata tratamentului este de 2-4 săptămâni. Dacă nu a fost obținut controlul simptomelor după 2-4 săptămâni, pacientul necesită investigații suplimentare.

#### Copii și adolescenți cu vârsta peste 4 ani

*Tratamentul ulcerului duodenal cauzat de H. pylori*

Pentru alegerea terapiei combinate adecvate, trebuie luate în considerare reglementările oficiale naționale, locale și regionale privind rezistența bacteriană, durata tratamentului (cel mai frecvent 7 zile, dar uneori până la 14 zile) și utilizarea corespunzătoare a medicamentelor antibacteriene.

Tratamentul trebuie monitorizat de către un medic specialist.

Dozele recomandate sunt următoarele:

Greutate	Doze
15-30 kg	În asociere cu două antibiotice: Omecod 10 mg, amoxicilină 25 mg/kg greutate corporală și claritromicină 7,5 mg/kg greutate corporală administrate împreună de două ori pe zi, timp o săptămână.
31-40 kg	În asociere cu două antibiotice: Omecod 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritromicină 7,5 mg/kg greutate corporală administrate împreună de două ori pe zi, timp o săptămână.
> 40 kg	În asociere cu două antibiotice: Omecod 20 mg, amoxicilină 1 g și claritromicină 500 mg administrate împreună de două ori pe zi, timp o săptămână.

### Grupe speciale de pacienți

#### Insuficiență renală

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

#### Insuficiență hepatică

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

#### Vârstnici

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

### Mod de administrare

Se recomandă administrarea capsulelor de Omecod dimineață, înghițite întregi cu jumătate de pahar de apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

*Pentru pacienții cu dificultăți de înghițire și pentru copii care pot bea sau înghiți alimente semisolide*

Pacienții pot desface capsula și pot înghiți conținutul cu jumătate de pahar de apă sau după amestecarea conținutului într-un lichid ușor acid, de exemplu suc de fructe sau compot de mere ori în apă necarbogazoasă. Pacienții vor fi atenționați că dispersia trebuie luată imediat (sau în următoarele

30 de minute) și trebuie întotdeauna să fie agitată înainte de utilizare și administrată în totalitate, prin clătirea restului de dispersie din pahar cu o jumătate de pahar cu apă.

Alternativ, pacienții pot suga capsula și înghiți microgranulele cu o jumătate de pahar de apă.

Microgranulele cu înveliș enteric nu trebuie mestecate.

### 4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța(ele) activă(e), la benzimidazoli substituiți sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

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

### 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În prezența oricărui simptom de alarmă (de exemplu, scădere ponderală semnificativă neintenționată, vărsături recurente, disfagie, 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 plus 100 mg de ritonavir; nu ar trebui depășită doza de 20 mg omeprazol.

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

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

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) cum este omeprazolul, pentru cel puțin trei luni și, în cele mai multe cazuri, până la un an.

Manifestările grave de hipomagnezie, cum sunt oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, se pot instala treptat și pot fi trecute cu vederea. La majoritatea pacienților afectați, hipomagneziemia poate fi ameliorată prin administrarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

La pacienții la care se anticipează administrarea de lungă durată sau cei care utilizează concomitent IPP cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagnezie (de exemplu, diuretice) profesioniștii în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea nivelurilor de magneziu înainte de inițierea tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

Reacțiile adverse cutanate severe (RACS), care includ sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloza exantematică generalizată acută (PEGA) și care pot pune viața în pericol sau pot fi letale, au fost raportate foarte rar și rar, respectiv în asociere cu tratamentul cu omeprazol.

Inhibitorii pompei de protoni, în special dacă sunt utilizați în doze mari și pe o durată lungă (> 1 an), pot crește ușor riscul de fracturi la nivelul șoldului, încheieturii mâinii și coloanei vertebrale, în special 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%. Unele dintre aceste creșteri pot fi provocate de alți factori de risc.

Pacienților cu risc de osteoporoză trebuie să li se acorde îngrijiri adecvate, conform recomandărilor din ghidurile clinice curente și trebuie să aibă un aport adecvat de vitamină D și calciu.

#### Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)

Inhibitorii pompei 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 Omecod. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor al pompei de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori ai pompei de protoni.

#### Interferențe cu testele de laborator

Creșterea valorilor nivelurilor cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Omecod trebuie oprit pentru cel puțin 5 zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, nivelurile gastrinei și CgA nu au revenit la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

#### Insuficiență renală

Nefrita tubulointerstițială acută (NTI) a fost observată la pacienții care iau omeprazol și poate să apară în orice moment în timpul tratamentului cu omeprazol (vezi pct. 4.8). Nefrita tubulointerstițială acută poate evolua la insuficiență renală.

Tratamentul cu omeprazol trebuie întrerupt în caz de suspiciune de NTI și trebuie inițiat prompt un tratament adecvat.

Unii copii cu afecțiuni cronice pot necesita tratament pe termen îndelungat, deși acesta nu este recomandat.

Omecod conține sucroză. Pacienții cu boli ereditare rare sau intoleranță la fructoză, malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiența sucrizei-izomaltazei nu trebuie să ia acest medicament.

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

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

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per capsulă, ceea ce înseamnă că este practic „fără 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 plasmatiche 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 și 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.

#### *Digoxin*

Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg pe zi) și digoxin la subiecții sănătoși a dus la creșterea cu 10% a biodisponibilității digoxinului. Toxicitatea la digoxin a fost raportată rar. Totuși, este necesară precauție când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea tratamentului cu digoxin trebuie intensificată în acest caz.

#### *Clopidogrel*

Rezultatele studiilor efectuate la subiecți sănătoși au demonstrat o interacțiune farmacocinetică (FC)/farmacodinamică (FD) între clopidogrel (doză de încărcare 300 mg/doză zilnică de întreținere 75 mg) și omeprazol (80 mg pe zi), ceea ce a dus la o scădere a expunerii la metaboliții activi ai clopidogrelului cu o medie de 46% și la o scădere a inhibării agregării plachetare (IAP) maxime cu o medie de 16%.

Din studiile clinice și cele observaționale au fost raportate date contradictorii cu privire la implicațiile clinice ale acestei interacțiuni FC/FD în sensul apariției unor evenimente cardiovasculare majore. Ca o precauție, utilizarea concomitentă a omeprazolului și clopidogrelului 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, iar 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 subiecți sănătoși într-un studiu încrucișat, a determinat creșterea  $C_{max}$  și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, cu 26%, iar pentru unul dintre metaboliții săi activi cu 29% și, respectiv, cu 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 plasmatice până la 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*

În cazul în care se administrează concomitent cu inhibitorii pompei de protoni, la unii pacienți s-au raportat creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale metotrexatului. În cazul utilizării de metotrexat în doze mari, se poate lua în considerare întreruperea temporară a tratamentului cu omeprazol.

### Efectele altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului

#### Inhibitori ai CYP2C19 și/sau CYP3A4

Deoarece omeprazolul este metabolizat de CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute că inhibă CYP2C19 sau CYP3A4 (cum ar fi claritromicina și voriconazolul) pot duce la creșterea concentrațiilor plasmatice de omeprazol, prin scăderea ratei de metabolizare a omeprazolului. Tratamentul concomitent cu voriconazol a dus la creșterea de cel puțin două 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.

#### Inductoare ale CYP2C19 și/sau CYP3A4

Substanțele active cunoscute că induc activitatea CYP2C19 sau CYP3A4, sau a ambelor (cum ar fi rifampicina și sunătoarea), pot duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de omeprazol, prin creșterea ratei de metabolizare a omeprazolului.

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

#### Sarcina

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

#### Alăptarea

Omeprazolul este excretat în laptele matern dar este puțin probabil să influențeze sugarul alăptat când sunt administrate doze terapeutice.

#### Fertilitatea

Studiile la animale cu 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 Omecod să afecteze capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Pot să apară reacții adverse precum amețeală și tulburări vizuale (vezi pct. 4.8). Dacă au astfel de reacții adverse, pacienții nu trebuie să conducă vehicule și nici să folosească utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

Rezumatul profilului de siguranță



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

Reacții adverse cutanate severe (RACS), care includ sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliza epidermică toxică (NET), reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS) și pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA) au fost raportate în asociere cu tratamentul cu omeprazol (vezi pct. 4.4).

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

<b>Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/frecvență</b>	<b>Reacție adversă</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatică</b>	
Rare:	Leucopenie, trombocitopenie
Foarte rare:	Agranulocitoză, pancitopenie
<b>Tulburări ale sistemului imunitar</b>	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem și reacție/șoc anafilactic
<b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>	
Rare:	Hiponatremie
Cu frecvență necunoscută:	Hipomagneziemie; hipomagneziemia severă poate duce la hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi asociată și cu hipocalcemia.
<b>Tulburări psihice</b>	
Mai puțin frecvente:	Insomnie
Rare:	Agitație, confuzie, depresie
Foarte rare:	Agresivitate, halucinații
<b>Tulburări ale sistemului nervos</b>	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli, parestezii, somnolență
Rare:	Tulburări ale gustului
<b>Tulburări oculare</b>	
Rare:	Vedere încețoșată
<b>Tulburări acustice și vestibulare</b>	
Mai puțin frecvente:	Vertij
<b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b>	
Rare:	Bronhospasm
<b>Tulburări gastro-intestinale</b>	
Frecvente:	Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipi glandulari fundici (benigni)
Rare:	Xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală
Cu frecvență necunoscută:	Colită microscopică
<b>Tulburări hepatobiliare</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, pustuloză exantematică generalizată acută (PEGA), reacția la medicament cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS)
Foarte rare:	Eritem poliform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)
Cu frecvență necunoscută:	Lupus eritematos cutanat subacut(vezi pct. 4.4).
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mai puțin frecvente:	Fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale
Rare:	Artralgie, mialgie
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Rare:	Nefrită tubulointerstițială (posibil cu evoluție la insuficiență renală)
<b>Tulburări ale aparatului genital și sânului</b>	
Foarte rare:	Ginecomastie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Mai puțin frecvente:	Stare generală de rău, edeme periferice
Rare:	Transpirație excesivă

#### Copii și adolescenți

Siguranța omeprazolului a fost evaluată la 310 copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani cu 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 cu durată de 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

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. 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  
Bucuresti 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 în mod obișnuit). În cazul supradozajului s-au raportat greață, vărsături, amețeală, durere abdominală, diaree și cefalee. În alte cazuri au fost raportate în plus apatie, depresie și confuzie.

Simptomele descrise au fost tranzitorii și nu a fost raportată nicio evoluție gravă. Rata de eliminare nu s-a modificat (cinetică de ordinul unu) la creșterea dozelor. Se recomandă tratament simptomatic la nevoie.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

#### Mecanism de acțiune

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

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

#### Efecte farmacodinamice

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

#### Efectul asupra secreției gastrice acide

Administrarea orală de omeprazol o dată pe zi produce o inhibare rapidă și eficientă a secreției acide gastrice diurne și nocturne, cu un efect maxim obținut în 4 zile de tratament. Cu omeprazol 20 mg, o scădere medie cu cel puțin 80% a acidității intragastrice pe 24 de ore este menținută la pacienții cu ulcer duodenal, cu o scădere medie a secreției acide maxime după stimularea cu pentagastrină de circa 70%, la 24 de ore după administrare.

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

Ca o consecință a reducerii secreției acide și acidității intragastrice, omeprazolul are un efect dependent de doză 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 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.

Terapiile duale au fost testate și s-a constatat că sunt mai puțin eficiente decât terapiile triple. Totuși, acestea 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 mijloace, inclusiv prin inhibitorii pompei de protoni, crește numărul de 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 și cu *Clostridium difficile*.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție la secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatice ale CgA cresc și ca urmare a acidității gastrice scăzute. Valoarea crescută a concentrațiilor plasmatice 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. Acest lucru este necesar pentru a permite ca valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP să poată reveni la valorile din intervalul de referință.

La unii pacienți (atât copii, cât și adulți), în timpul tratamentului de lungă durată cu omeprazol a fost observat un număr crescut de celule ECL, posibil legate de nivelurile crescute serice crescute de gastrină. Se consideră că aceste rezultate nu au relevanță clinică.

### Copii și adolescenți

Într-un studiu necontrolat efectuat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani) cu esofagită de reflux severă, administrarea de omeprazol în doze cuprinse între 0,7 și 1,4 mg/kg a ameliorat esofagita în 90% dintre cazuri și a redus semnificativ simptomele de reflux. Într-un studiu clinic simplu-orb, au fost tratați copii cu vârsta cuprinsă între 0-24 luni cu boală de reflux gastro-esofagian diagnosticată clinic, cu doze de 0,5, 1,0 sau 1,5 mg omeprazol/kg. Frecvența episoadelor de vărsături/regurgitare a scăzut cu 50% după 8 săptămâni de tratament, indiferent de doză.

### Eradicarea *H. pylori* la copii

Un studiu clinic dublu-orb randomizat (studiul Hélot) a concluzionat că omeprazol în asociere cu două antibiotice (amoxicilină și claritromicină) a fost 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 susține 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 greutate corporală. Omeprazolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 97%.

### Metabolizare

Omeprazolul este metabolizat complet de către citocromul P450 (CYP). Cea mai mare parte din metabolizarea sa este dependentă de enzima CYP2C19 exprimată polimorf, responsabilă de formarea hidroxiomeprazolului, 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 până la 10 ori mai mare la metabolizatorii lenți comparativ cu subiecții care prezintă o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori extensivi). De asemenea, media concentrațiilor plasmatice maxime a fost mai mare de 3-5 ori. Aceste rezultate nu au nicio importanță pentru stabilirea dozei de omeprazol.

#### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică 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 între doză și ASC după administrare repetată. Această dependență de timp și doză este provocată de reducerea fenomenului de prim pasaj hepatic și clearance-ului sistemic, determinate probabil de inhibarea a 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 redusă.

##### Vârstnici

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

##### Copii și adolescenți

În timpul tratamentului cu doze recomandate la 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 din cauza capacității reduse de a metaboliza omeprazolul.

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

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

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

Continut:

Hipromeloză  
Amidon de porumb  
Copolimer acid metacrilic:acrilat de etil (1:1) dispersie 30% (laurilsulfat de sodiu, polisorbitat 80, copolimer acid metacrilic:acrilat de etil)  
Fosfat disodic dihidrat  
Sucroză  
Talc  
Trietilcitrat  
Dioxid de titan (E-171).

Învelișul capsulei:

Gelatină  
Dioxid de titan (E-171).

Cerneală de imprimare:

Shellac  
Propilenglicol  
Soluție amoniac concentrat  
Hidroxid de potasiu  
Oxid de fer negru (E-172).

## **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

## **6.3 Perioada de valabilitate**

Flacon: 3 ani  
Perioada de valabilitate după prima deschidere a flaconului: 100 zile.  
Blister Al/Al: 30 luni  
Blister PVC-PVdC/Al: 2 ani.

## **6.4 Precauții speciale pentru păstrare**

Flacon: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra flaconul bine închis pentru a fi protejat de umiditate.  
Blister Al/Al: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.  
Blister PVC-PVdC/Al: A se păstra la temperaturi sub 25°C. A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de umiditate.

## **6.5 Natura și conținutul ambalajului**

Flacon din polietilenă cu agent de deshidratare (silicagel) în sistemul de închidere.  
Blister Al/Al.  
Blister PVC-PVdC/Al.

### **Omevod 10 mg capsule gastrorezistente**

Flacon din polietilenă cu agent de deshidratare (silicagel) în sistemul de închidere. 14, 15, 28, 30, 60 și 100 capsule gastrorezistente.  
Blister Al/Al: 15, 30, 60 și 100 capsule gastrorezistente.  
Blister PVC-PVdC/Al: 14 și 28 capsule gastrorezistente.

### **Omevod 20 mg capsule gastrorezistente**

Flacon din polietilenă cu agent de deshidratare (silicagel) în sistemul de închidere. 14, 15, 28, 30, 50, 60 și 100 capsule gastrorezistente.  
Blister Al/Al: 15, 30, 50, 60 și 100 capsule gastrorezistente.

Blister PVC-PVdC/Al: 14, 28 și 30 capsule gastrorezistente.

**Omevod 40 mg capsule gastrorezistente**

Flacon din polietilenă cu agent de deshidratare (silicagel) în sistemul de închidere. 14, 15, 28, 30, 50, 60 și 100 capsule gastrorezistente.

Blister Al/Al: 15, 30, 50, 60 și 100 capsule gastrorezistente.

Blister PVC-PVdC/Al: 7, 14 și 28 capsule gastrorezistente.

Nu toate dimensiunile de ambalaj pot fi comercializate.

**6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

Terapia SA  
Str. Fabricii nr. 124  
Cluj Napoca, România

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

15239/2023/01-12

15240/2023/01-15

15241/2023/01-15

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

Data primei autorizări: Martie 2019

Data reînnoirii autorizației: Decembrie 2023

**10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2023