

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OMEPRAZOL LPH 20 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

O capsulă gastrorezistentă conține omeprazol 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: zahăr 56-64,1 mg și lactoză anhidră 3,4 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Capsule gelatinoase tari, cu cap de culoare roșie și corp de culoare brună deschis. Capsulele conțin pelete de culoare aproape albă până la slab brun-gălbuie.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Omeprazolul este indicat în:

##### *Adulți*

- tratamentul ulcerului duodenal;- profilaxia recurenței ulcerului duodenal;
- tratamentul ulcerului gastric;
- profilaxia recurenței ulcerului gastric;
- tratamentul combinat cu antibiotice al bolii ulceroase asociate infecției cu *Helicobacter pylori*;
- tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS;
- profilaxia ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc crescut;
- tratamentul esofagitei de reflux;
- tratamentul de întreținere al esofagitei erozive cicatrizate pentru prevenirea recurenței;
- tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastroesofagiene (BRGE);
- sindrom Zollinger-Ellison;

##### *Copii și adolescenți*

##### *Copii cu vârsta peste 1 an și greutatea peste 10 kg*

- tratamentul esofagitei de reflux;
- tratamentul simptomatic al dispepsiei și regurgitărilor acide în boala de reflux gastro-esofagian;

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

- în combinație cu antibiotice în tratamentul ulcerului duodenal determinat de *H. pylori*.

#### 4.2 Doze și mod de administrare

##### **Doze**

##### *Adulți*

*Tratamentul ulcerului duodenal:*

Doza recomandată este de 20 mg omeprazol (o capsulă gastrorezistentă *Omeprazol LPH 20 mg*) o dată pe zi, La majoritatea pacienților vindecarea survine după 2 săptămâni. La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient după această perioadă, vindecarea survine după o perioadă de încă 2 săptămâni. La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient, se recomandă administrarea a 40 mg omeprazol (2 capsule gastrorezistente *Omeprazol LPH 20 mg*) o dată pe zi, vindecarea survenind de obicei în 4 săptămâni..

#### *Profilaxia recurenței ulcerului duodenal:*

Pentru profilaxia recurenței ulcerului duodenal la pacienții fără infecție cu *H. pylori* sau atunci când eradicarea *H. pylori* nu este posibilă, doza recomandată este 20 mg omeprazol administrat o dată pe zi. La unii pacienți poate fi suficientă o doză mai mică de omeprazol (10 mg). În cazul nereușitei terapeutice, doza poate fi crescută la 40 mg omeprazol.

#### *Tratamentul ulcerului gastric*

Doza recomandată este de 20 mg omeprazol (o capsulă gastrorezistentă *Omeprazol LPH 20 mg*) o dată pe zi, timp de 4 săptămâni. La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient, se recomandă administrarea a 20 mg omeprazol (o capsulă gastrorezistentă *Omeprazol LPH 20 mg*) pe zi, timp de încă 4 săptămâni. În cazul în care pacienții cu ulcer gastric nu răspund bine la acest tratament se recomandă administrarea 40 mg omeprazol (2 capsule gastrorezistente *Omeprazol LPH 20 mg*) o dată pe zi, vindecarea survenind în 8 săptămâni..

#### *Profilaxia recurenței ulcerului gastric*

Pentru profilaxia recurenței ulcerului gastric la pacienții cu răspuns terapeutic insuficient, doza recomandată este 20 mg omeprazol (o capsulă gastrorezistentă *Omeprazol LPH 20 mg*) pe zi. Dacă este necesar doza poate fi crescută la 40 mg omeprazol (2 capsule gastrorezistente *Omeprazol LPH 20 mg*) pe zi.

#### *Eradicarea infecției cu Helicobacter pylori în boala ulceroasă:*

Pentru eradicarea *H. pylori*, selectarea antibioticelor trebuie făcută în funcție de toleranța individuală la medicamente, și trebuie efectuată în concordanță cu ghidurile naționale, regionale și locale de tratament referitoare la rezistența la antibiotice.

#### *Triplă asociere:*

-omeprazol 20 mg + claritromicină 500 mg + amoxicilină 1000 mg de 2 ori pe zi, timp de 7 zile, sau  
-omeprazol 20 mg + claritromicină 250 mg (sau administrare alternativă a 500 mg) + metronidazol 400 mg (sau 500 mg sau tinidazol 500 mg), de 2 ori pe zi, timp de 7 zile, sau  
-omeprazol 40 mg o dată pe zi + amoxicilină 500 mg + metronidazol 400 mg (sau 500 mg sau timidazol 500 mg), ambele de 3 ori pe zi, timp de 7 zile.

#### *Dublă asociere:*

-omeprazol 40-80 mg pe zi + amoxicilină 1,5 g pe zi, în două doze, timp de 2 săptămâni

Dacă după fiecare schemă de tratament, testul pentru *Helicobacter pylori* rămâne pozitiv, tratamentul se poate repeta.

#### *Ulcer gastric și duodenal asociate administrării de AINS*

Pentru tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate administrării AINS, doza recomandată este de 20 mg omeprazol (o capsulă gastrorezistentă *Omeprazol LPH 20 mg*) o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea survine în, 4 săptămâni. La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient, se recomandă administrarea a 20 mg omeprazol (o capsulă gastrorezistentă *Omeprazol LPH 20 mg*) pe zi, timp de încă 4 săptămâni.

#### *Profilaxia ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc crescut*

Pentru profilaxia ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc crescut (vârsta > 60 ani, antecedente de ulcer gastric și duodenal, antecedente de hemoragii gastrointestinale) doza recomandată este 20 mg omeprazol (o capsulă gastrorezistentă *Omeprazol LPH 20 mg*) pe zi.

#### *Tratamentul esofagitei de reflux*

Doza recomandată este de 20 mg omeprazol (o capsulă gastrorezistentă *Omeprazol LPH 20 mg*) pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea survine în 4 săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat după 4 săptămâni de tratament, se recomandă continuarea tratamentului pentru încă 4 săptămâni. La pacienții cu esofagită de reflux severă, se vor administra 40 mg omeprazol (2 capsule gastrorezistente *Omeprazol LPH 20 mg*) pe zi și vindecarea survine de obicei în 8 săptămâni.

#### *Tratamentul de întreținere al esofagitei erozive cicatrizate*

Pentru tratamentul de întreținere al esofagitei erozive cicatrizate, doza recomandată este de 10 mg omeprazol o dată pe zi. Dacă este necesar doza poate fi crescută la 20 – 40 mg omeprazol pe zi.

#### *Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian (BRGE)*

Doza recomandată este 20 mg (o capsulă gastrorezistentă *Omeprazol LPH 20 mg*) omeprazol pe zi. Pacienții pot răspunde și la o doză mai mică de 10 mg omeprazol pe zi și de aceea trebuie luată în considerare ajustarea individuală a dozelor.

Dacă nu s-a obținut controlul simptomelor după patru săptămâni de tratament cu 20 mg omeprazol pe zi, se recomandă investigații suplimentare.

#### *Sindrom Zollinger-Ellison*

La pacienții cu sindrom Zollinger Ellison doza se ajustează în funcție de răspunsul terapeutic și se continuă atât cât este considerat necesar. Doza inițială recomandată este de 60 mg omeprazol (3 capsule gastrorezistente *Omeprazol LPH 20 mg*) pe zi; Toți pacienții cu afectare severă și răspuns terapeutic inadecvat la alte terapii, au fost eficient controlați și mai mult de 90% din pacienți s-au menținut la doze de 20-120 mg omeprazol pe zi. Dozele mai mari de 80 mg omeprazol pe zi se administrează în două prize, la intervale de 12 ore.

#### Copii și adolescenți

*Copii cu vârsta mai mare de 1 an și greutatea mai mare de 10 kg*

*Tratamentul esofagitei de reflux*

Tratamentul simptomatic al dispepsiei și a regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian.

Dozele recomandate sunt după cum urmează:

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

*Esofagita de reflux:* durata tratamentului este de 4-8 săptămâni

*Tratamentul simptomatic al dispepsiei și a regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian:* Durata tratamentului este de 2-4 săptămâni. Dacă după 2-4 săptămâni de tratament, nu s-a obținut controlul simptomelor pacientul trebuie investigat suplimentar.

#### Copii și adolescenți cu vârsta mai mare de 4 ani

*Tratamentul ulcerului duodenal determinat de H. Pylori*

Atunci când se selectează tratamentul combinat, trebuie luate în considerare ghidurile locale, regionale și naționale referitoare la rezistența bacteriană, durata tratamentului (de obicei 7 zile dar câteodată până la 14 zile), și folosirea adecvată a medicamentelor antimicrobiene.

Tratamentul trebuie supravegheat de un medic specialist.

Greutate	Doze
15-30 kg	În combinație cu două antibiotice: omeprazol 10 mg, amoxicilină 25 mg/kg corp și claritomicină 7,5 mg/kg corp administrate concomitent de două ori pe zi timp de o săptămână
31-40 kg	În combinație cu două antibiotice: omeprazol 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritomicină

	7,5 mg/kg corp administrate concomitent de două ori pe zi timp de o săptămână
> 40 kg	În combinație cu două antibiotice: omeprazol 20 mg, amoxicilină 1 g și claritomicină 500 mg administrate concomitent de două ori pe zi timp de o săptămână

Grupe speciale de populație

*Insuficiență renală*

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

*Insuficiență hepatică*

De obicei 10 - 20 mg omeprazol pe zi sunt suficiente, la pacienții cu insuficiență hepatică (vezi pct. 5.2).

*Vârstnici*

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

Mod de administrare

Se recomandă administrarea capsulelor de Omeprazol LPH de preferat dimineața, înghițite întregi cu puțin lichid. Capsulele nu trebuie mestecate sau zdrobite.

*Pentru pacienții cu dificultăți la înghițire și pentru copiii care pot bea sau înghiți alimente semisolide.* Pacienții pot deschide capsulele și înghiți conținutul cu jumătate de pahar cu apă sau după amestecarea conținutului cu lichide ușor acide de exemplu suc de fructe sau sos de mere, sau în combinație cu apă necarbogazoasă. Pacienții trebuie sfătuiți ca imediat după dizolvare medicamentul trebuie administrat imediat (sau în cel mult 30 minute) și înainte de administrare conținutul trebuie amestecat și apoi se clătește cu jumătate de pahar cu apă..

Ca alternativă, pacienții pot suga capsulele și înghiți peletele cu jumătate de pahar de apă. Peletele cu înveliș gastrorezistent nu trebuie mestecate.

**4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la omeprazol sau la oricare dintre excipienții medicamentului, enumerate la pct. 6.1.

Ca și în cazul altor medicamente inhibitoare ale pompei de protoni, omeprazolul nu poate fi utilizat concomitent cu nelfinavir (vezi pct. 4.5)

**4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare**

În cazul prezenței oricărui simptom de alarmă (de exemplu pierdere neintenționată semnificativă în greutate, vărsături recurente, disfagie, hematemeză sau melenă) și în cazul în care este suspectat sau diagnosticat ulcerul gastric, se recomandă excluderea etiologiei maligne a leziunii, deoarece tratamentul poate ameliora simptomele și întârzia diagnosticul.

Nu se recomandă administrarea concomitentă a atazanavirului cu inhibitorii pompei de protoni (vezi pct. 4.5). Dacă se consideră că tratamentul concomitent a atazanavir cu un medicament inhibitor al pompei de protoni nu poate fi evitat, se recomandă monitorizarea clinică atentă (de exemplu încărcarea virală) combinată cu creșterea dozei de atazanavir la 400 mg și 100 mg de ritonavir; nu trebuie depășită doza de 20 mg de omeprazol.

Omeprazolul, la fel ca toate medicamentele care scad aciditatea, reduc absorbția vitaminei B<sub>12</sub> (ciancobalamina) datorită hipo sau aclorhidriei. Aceasta trebuie luată în considerare la pacienții cu depozite scăzute de vitamină sau cu factori de risc pentru absorbție redusă de vitamina B<sub>12</sub> în cazul de tratamentului îndelungat.

Omeprazolul este un inhibitor CYP2C19. Atunci când se inițiază sau când se întrerupe tratamentul cu omeprazol, trebuie luat în considerare potențialele interacțiuni cu medicamente metabolizate pe calea CYP2C19. S-a observat o interacțiune între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța acestei

interacțiuni este nesigură. Ca o precauție, utilizarea concomitentă cu omeprazol și clopidogrel trebuie descurajată.

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 hipomagnezie, 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 afectați pacienți, 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 hipomagnezie (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.

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 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

Valorile crescute ale concentrației plasmatice a cromograninei A (CgA) pot interfera cu rezultatele investigațiilor pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Omeprazol LPH trebuie întrerupt cu cel puțin cinci zile înainte de determinarea valorilor concentrației plasmatice a CgA. (vezi pct. 5.1). Dacă concentrațiile plasmatice de CgA și gastrină nu au revenit la valorile normale după evaluarea inițială, acestea trebuie repetate la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitori de pompă de protoni.

Unii copii cu afecțiuni cronice pot necesita tratament de durată cu toate că aceasta nu este recomandată.

Tratamentul cu medicamente inhibitoare ale pompei de protoni poate conduce la o ușoară creștere a infecțiilor gastrointestinale precum *Salmonella* și *Campylobacter* (vezi pct. 5.1).

La fel ca în cazul tuturor tratamentelor de lungă durată, și în special când tratamentul depășește un an, pacienții trebuie monitorizați periodic.

Omeprazol LPH conține zahăr, lactoză anhidră și sodiu.

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

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

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

Efectele ale omeprazolului asupra farmacodinamiei altor medicamente

*Medicamente cu absorbție dependentă de pH*

Aciditatea gastrică redusă în timpul tratamentului cu omeprazol poate crește sau scăde absorbția substanțelor active cu absorbție dependentă de pH-ul gastric

### *Nelfinavir, atazanavir*

Nivelele plasmatice al nelfinavirului și atazanavirului în caz de administrare concomitentă cu omeprazol.

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3). Administrarea concomitentă a omeprazolului (40 mg pe zi) a redus expunerea medie la nelfinavir cu aproximativ 40% și expunerea medie la metabolitul M8 activ farmacologic a fost redusă cu 75-90%. Interacțiunea poate implica și inhibarea căii CYP2C19.

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a omeprazolului (40 mg pe zi) și atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntarii sănătoși a determinat o scădere cu 75% a expunerii la atazanavir. Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazolului asupra atazanavirului. Administrarea concomitentă a omeprazolului (20 mg pe zi) cu atazanavir 400mg/ritonavir 100 mg la voluntarii sănătoși a determinat o scădere cu aproximativ 30% a expunerii atazanavir în comparație cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi.

### *Digoxina*

Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg pe zi) și digoxin la subiecții sănătoși a crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10%. Toxicitatea digoxinei a fost rar raportată. Cu toate acestea, este necesară prudență atunci când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. În acest caz trebuie făcută monitorizarea terapeutică a digoxinei.

### *Clopidogrel*

Rezultatele studiilor la subiecți sănătoși, au demonstrat o interacțiune farmacocinetică (FC)/farmacodinamică (FD) între clopidogrel (doză de încărcare de 300 mg/doză de menținere 75 mg / zi) și omeprazol (80 mg pe zi, administrat pe cale orală) ceea ce a condus la o scădere a expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului cu 46% și la o scădere a inhibării maxime a agregării plachetare (indusă de ADP) cu o medie de 16%.

Date inconsecvente cu privire la implicațiile clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice/farmacodinamice în ceea ce privește evenimentele cardiovasculare majore au fost raportate din studiile clinice și observaționale. Ca o precauție, utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel trebuie descurajată (vezi pct. 4.4).

### *Alte substanțe active*

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

### Substanțe active metabolizate de CYP2C19

Omeprazol este un inhibitor moderat al CYP2C19, calea majoră a metabolizării omeprazolului. Astfel, metabolismul substanțelor active administrate concomitent care sunt de asemenea, metabolizate de CYP2C19, poate fi redus și expunerea sistemică la aceste substanțe crescută. Exemple de astfel de medicamente sunt R-warfarinei și antagoniști ai vitaminei K, cilostazol, diazepam și fenitoină.

### *Cilostazol*

Omeprazol, administrat în doze de 40 mg la subiecți sănătoși într-un studiu cross-over, a crescut  $C_{max}$  și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, 26%, și pentru unul dintre metabolii săi activi cu 29% și respectiv 69%.

### *Fenitoina*

Este recomandată monitorizarea concentrației fenitoiniei plasmatice în timpul primelor două săptămâni după începerea tratamentului cu omeprazol și, în cazul în care se face o ajustare a dozei de fenitoină, monitorizarea și ajustarea dozei trebuie făcute 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% pentru saquinavir asociată cu tolerabilitate bună la pacienții infectați cu HIV.

#### *Tacrolimus*

Administrarea concomitentă de omeprazol a fost raportată pentru a crește concentrațiile plasmatice de tacrolimus. O monitorizare atentă a concentrațiilor de tacrolimus, precum și a funcției renale (clearance-ul creatininei) trebui să fie efectuate, și dacă este necesar trebuie ajustată doza de tacrolimus.

#### *Metotrexat*

La administrarea împreună cu inhibitorii pompei de protoni, s-a raportat creșterea valorilor plasmatice ale metotrexatului la unii pacienți. La administrarea de metotrexat în doze mari, trebuie luată în considerare o oprire temporară a omeprazolului.

### Efectele ale altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului

#### *Inhibitori CYP2C19 și / sau CYP3A4*

Deoarece omeprazolul este metabolizat de CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute a inhiba CYP2C19 sau CYP3A4 (cum ar fi claritromicina și voriconazol) poate duce la creșterea nivelului seric de omeprazol prin scăderea metabolizării omeprazolului. Tratamentul concomitent cu voriconazol a dus la dublarea expunerii la omeprazol. Deoarece doze mari de omeprazol au fost bine tolerate, în general o ajustare a dozei de omeprazol nu este necesară. Cu toate acestea, ajustarea dozei trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică severă și, dacă este indicat tratamentul pe termen lung.

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

Substanțe active cunoscute inductoare ale CYP2C19 sau CYP3A4 sau ale ambelor izoenzime (cum ar fi rifampicina și sunătoare) poate conduce la scăderea concentrațiilor plasmatice de omeprazol cu creșterea ratei de de metabolizare a omeprazolului.

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

### Sarcina

Rezultatele de la trei studii epidemiologice prospective (mai mult de 1000 expuneri la omeprazol) nu indică reacții adverse ale omeprazol asupra sarcinii sau asupra sănătății fătului / nou-născutului. Omeprazol poate fi utilizat în timpul sarcinii.

### Alăptarea

Omeprazol este excretat în laptele matern, dar este puțin probabil să influențeze copilul atunci când sunt utilizate dozele terapeutice.

### Fertilitatea

Studiile la animale, cu amestec racemic de omeprazol, administrat pe cale orală, 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 să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Reacțiile adverse la medicament, cum ar fi amețelă și tulburări de vedere pot să apară (vezi pct. 4. 8). În cazul în care acestea apar, pacienții nu trebuie să conducă vehicule sau să utilizeze utilaje.

## **4.8 Reacții adverse**

### Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente reacții adverse (1-10% din pacienți) sunt cefaleea, dureri abdominale, constipație, diareea, flatulența și greață/vărsături.

### Lista sub formă de tabel a reacțiilor adverse

Următoarele reacții adverse au fost identificate sau suspectate în programele de studii clinice pentru omeprazol și după punerea pe piață. Niciuna dintre acestea nu este dependentă de doză. Reacțiile sunt clasificate în funcție de frecvență și sistemul de clasificare pe aparate, organe și sisteme (SOC). Categoriile de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: frecvente  $\geq 1/100$  și  $< 1/10$ ; mai puțin frecvente  $\geq 1/1000$  și  $< 1/100$ ; rare  $\geq 1/10000$  și  $< 1/1000$ ; foarte rare  $< 1/10000$ , cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

#### *Tulburări hematologice și limfatice*

Rare: leucopenie, trombocitopenie

Foarte rare: agranulocitoză, pancitopenie

#### *Tulburări ale sistemului imunitar*

Rare: reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, edem angioneurotic și reacții anafilactice/șoc

#### *Tulburări metabolice și de nutriție*

Rare: hiponatremie

Cu frecvență necunoscută : hipomagnezemie. Hipomagneziemia severă poate determina hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi asociată, de asemenea, cu hipokaliemie.

#### *Tulburări psihice*

Mai puțin frecvente: insomnie

Rare: agitație, confuzie, depresie

Foarte rare: agresiune, halucinații

#### *Tulburări ale sistemului nervos*

Frecvente: cefalee

Mai puțin frecvente: amețeli, parestezie, 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 gastro-intestinale*

Frecvente: durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături

Rare: xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală

Cu frecvență necunoscută: colită microscopică

#### *Tulburări hepatobiliare*

Mai puțin frecvente: creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice

Rare: hepatită cu sau fără icter

Foarte rare: insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu afecțiune hepatică preexistentă

#### *Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat*

Mai puțin frecvente: dermatită, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie

Rare: alopecie, fotosensibilitate

Foarte rare: eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)

Cu frecvență necunoscută: lupus cutanat eritematos subacut (vezi pct. 4.4)

#### *Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv*

Rare: artralgie, mialgie



Foarte rare: slăbiciune musculară

#### *Tulburări renale și ale căilor urinare*

Foarte rare: nefrită interstițială

#### *Tulburări ale aparatului genital și sânului*

Foarte rare: ginecomastie

#### *Tulburări generale și la nivelul locului de administrare*

Mai puțin frecvente: stare generală de rău, edem periferic

Rare: transpirație excesivă

#### Copii și adolescenți

Siguranța administrării omeprazolului a fost evaluată la un total de 310 copii cu vârsta între 0-16 ani cu afecțiuni determinate de aciditate. Sunt disponibile date limitate pe termen lung privind siguranța la 46 de copii care au primit tratament de întreținere cu omeprazol în timpul unui studiu clinic pentru esofagită erozivă severă pe o perioadă de până la 749 zile. Profilul evenimentelor adverse a fost, în general, aceleași ca pentru adulți, pe termen scurt, precum și în tratamentul pe termen lung. Nu există date pe termen lung cu privire la efectele tratamentului cu omeprazol asupra pubertății și asupra creșterii.

#### **Raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale <http://www.anm.ro>.

#### **4.9 Supradozaj**

Există informații limitate disponibile cu privire la efectele de supradoze de omeprazol la om. În literatura de specialitate, doze de până la 560 mg, au fost descrise, și ocazional au fost raportate doze unice care au ajuns până la 2400 mg omeprazol (120 ori doza uzuală recomandată clinic). Au fost raportate greață, vărsături, amețeli, dureri abdominale, diaree și dureri de cap. De asemenea au fost descrise apatie, depresie și confuzie.

Simptomele descrise au fost tranzitorii, și nu au fost raportate rezultate severe. Rata de eliminare a fost neschimbată (cinetica de prim ordin), cu doze crescute. Tratamentul, dacă este necesar, este simptomatic.

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

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

*Mecanismul de acțiune.*

Omeprazolul este un amestec racemic de doi enantiomeri, care reduce secreția gastrică acidă printr-un mecanism selectiv. Omeprazolul este un inhibitor specific al pompei de protoni cu localizare în celulele parietale gastrice, cu acțiune rapidă, care controlează secreția gastrică acidă prin administrarea unei singure doze zilnice.

Omeprazolul este o bază slabă, care se concentrează și trece în forma activă în mediul puternic acid din canalele celulelor parietale, inhibând la acest nivel enzima H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATP-aza (pompa de protoni). Această etapă finală din procesul formării acidului gastric este inhibată într-o manieră dependentă de doză; este inhibată eficient atât secreția acidă bazală, cât și secreția acidă provocată.

*Efecte farmacodinamice*

Toate efectele farmacodinamice observate poate fi explicate prin efectul omeprazolului asupra secreției acide gastrice

#### *Efectul asupra secreției gastrice acide.*

Administrarea orală a omeprazolului produce o inhibiție rapidă și eficientă a secreției gastrice diurne și nocturne, efectul maxim fiind atins după 4 zile de tratament. La pacienții cu ulcer duodenal, aciditatea gastrică pe 24 ore este redusă cu cel puțin 20% după administrarea unei doze de 20 mg omeprazol, iar secreția provocată de pentagastrină este redusă cu aproximativ 70%. Administrarea orală a 20 mg omeprazol menține intragastric un pH=3 timp de 17 ore pe zi la pacienții cu ulcer duodenal. Ca o consecință a reducerii acidității gastrice, omeprazolul reduce și/sau normalizează expunerea esofagiană la conținutul gastric acid la pacienții cu reflux gastro-esofagian. Inhibiția secreției acide este direct proporțională cu aria de sub curba concentrației plasmatică în funcție de timp (ASC) a omeprazolului și nu cu concentrația plasmatică maximă atinsă. Nu a fost observat fenomenul de tahifilaxie în timpul tratamentului cu omeprazol.

#### *Efectul asupra Helicobacter pylori.*

Infecția cu *H. pylori* este asociată cu ulcer peptic, inclusiv duodenal și gastric. *H. pylori* este un factor important în apariția gastritei și, împreună cu aciditatea gastrică, este factorul important în producerea ulcerului gastro-duodenal. *H. pylori* este un factor major în dezvoltarea gastritei atrofice care este asociată cu un risc crescut de apariție a carcinomului gastric. Eradicarea infecției prin tratamentul cu omeprazol și antibiotice ameliorează rapid simptomatologia și facilitează vindecarea leziunilor mucoasei, reducând astfel complicațiile gastro-intestinale. Dubla asociere a fost testată și s-a observat a fi mai puțin eficace ca tripla asociere. Dubla asociere ar putea, totuși, să fie luată în considerare în cazul în care o hipersensibilitate cunoscută exclude utilizarea triplei asocieri.

#### *Alte efecte legate de inhibarea acidității*

În timpul tratamentului pe termen lung a fost raportat o oarecare creștere a frecvenței chisturilor glandulare gastrice. Aceste modificări sunt o consecință fiziologică a inhibării pronunțate a secreției acide, sunt benigne și par a fi reversibile.

Scăderea acidității gastrice prin orice mijloace, inclusiv inhibitori de pompă de protoni, crește numărul de bacterii gastrice prezente în mod normal tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu medicamente care scad aciditatea poate duce la un risc ușor crescut de infecții gastro-intestinale, cum ar fi *Salmonella* și *Campylobacter*.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretoarii, nivelul gastrinei serice crește, ca reacție la reducerea secreției acide. De asemenea, CgA crește datorită reducerii secreției gastrice acide. Valorile mari de CgA pot interfera cu investigațiile pentru tumori neuroendocrine.

În literatura de specialitate se indică faptul că tratamentul cu inhibitorii pompei de protoni trebuie oprit cu cel puțin 5 zile și până la 2 săptămâni înainte de măsurarea CgA. Acest lucru pentru a permite ca nivelele fals crescute ale CgA, ca urmare a tratamentului cu IPP, să revină la valorile normale.

Un număr sporit de celule ECL, care poate fi asociat cu valori crescute ale gastrinei, a fost observat la unii pacienți (atât copii cât și adulți) pe parcursul tratamentului pe termen lung cu omeprazol. Se consideră că aceste rezultate nu au semnificație clinică.

#### Copii și adolescenți

Într-un studiu non-controlat la copii (1-16 ani), cu esofagita de reflux severă, omeprazolul la doze de 0,7-1,4 mg / kg a îmbunătățit nivelul esofagitei în 90% din cazuri și a redus semnificativ simptomele de reflux. Într-un studiu orb, copiii cu vârsta între 0-24 luni, cu boala de reflux gastro-esofagian diagnosticată clinic au fost tratați cu 0,5, 1. sau 1.5 mg omeprazol / kg. Frecvența episoadelor de vărsături/regurgitări a scăzut cu 50% după 8 săptămâni de tratament, indiferent de doză.

#### *Eradicarea H. pylori la copii*

Un studiu clinic randomizat, dublu orb (studiu Hélot) a concluzionat că omeprazolul în asociere cu două antibiotice (amoxicilina și claritromicina), a fost sigură și eficientă în tratamentul infecției cu *H. pylori* la copii cu vârsta de peste 4 ani cu gastrită: Rata de eradicare a *H. pylori*: 74,2% (23/31 pacienți) cu omeprazol + claritromicină + amoxicilină față de 9. 4% (3 / 32 pacienți) cu amoxicilină + claritromicină. Cu toate acestea, nu au existat dovezi de nici un beneficiu clinic cu privire la simptomele de dispepsie. Acest studiu nu susține nici o informație pentru copiii cu vârste mai mici de 4 ani.

## 5.2 Proprietăți farmacocinetice

### Absorbție

Omeprazolul este instabil în mediu acid și de aceea se administrează oral ca granule enterice în capsule sau în tablete. Absorbția omeprazolului este rapidă, cu niveluri plasmatiche maxime după aproximativ 1-2 ore după administrarea dozei. Absorbția de omeprazol are loc în intestinul subțire și este de obicei finalizată în termen de 3-6 ore. Administrarea concomitentă de alimente nu are nici o influență asupra biodisponibilității. Disponibilitatea sistemică (biodisponibilitatea) dintr-o doză orală unică de omeprazol este de aproximativ 40%. După administrarea repetată o dată pe zi, biodisponibilitatea crește la aproximativ 60%.

### Distribuția

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

### Metabolism

Omeprazolul este complet metabolizat prin sistemul citocromului P450 (CYP). Cea mai mare parte a metabolizării sale este dependentă de expresia polimorfismului CYP2C19, responsabil pentru formarea hidroxioimeprazolului, ce constituie metabolitul principal din plasmă. Partea rămasă este dependentă de o altă izoenzimă specifică, CYP3A4, responsabilă pentru formarea de omeprazol sulfonă. Ca o consecință a afinității mari a omeprazolului la CYP2C19, există un potențial pentru inhibarea competitivă și interacțiuni metabolice medicamentoase cu alte medicamente care reprezintă substrat pentru CYP2C19. Cu toate acestea, din cauza o afinității mici pentru CYP3A4, omeprazol nu are potențialul de a inhiba metabolizarea altor substraturi ale CYP3A4. În plus, omeprazol nu are un efect inhibitor asupra principalelor enzime CYP.

Aproximativ 3% din populația caucaziană și 15-20% din populațiile asiatice nu au enzima CYP2C19 funcțională și sunt numiți metabolizatori lenți. La astfel de indivizi metabolismul omeprazolului este, probabil, în principal, catalizată de CYP3A4. După administrarea repetată o dată pe zi de omeprazol 20 mg, valoarea medie a ASC a fost de 5-10 ori mai mare în cazul metabolizatorilor lenți decât la subiecții care au o enzima CYP2C19 funcțională (metabolizatorii rapizi). Media concentrațiilor plasmatiche maxime au fost, de asemenea, mai mari, de 3-5 ori. Aceste constatări nu au implicații pentru administrarea a omeprazolului.

### Eliminare

Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al omeprazolului este de obicei mai mică de o oră atât după administrare unică pe cale orală cât și după doze repetate. Omeprazolul este complet eliminat din plasmă între doze cu nici o tendință de acumulare în cazul administrării o dată pe zi. Aproape 80% dintr-o doză orală de omeprazol este excretată sub formă de metaboliți în urină, restul în materiile fecale, în principal provenind prin secreție biliară.

### Linearitate/non-linearitate

ASC a omeprazolului crește cu administrarea repetată. Această creștere este dependentă de doză și rezultată într-o relație non-liniară doză-ASC după administrări repetate. Această dependență timp-doză se datorează unei scăderi a metabolismului la primul pasaj și clearance-ul sistemic, probabil, cauzată de o inhibare a enzimei CYP2C19 de către omeprazol și / sau metaboliții săi (e. g. sulfonă). Niciun metabolit nu are vreun efect asupra secreției de acid gastric.

### Populațiile speciale

#### *Insuficiență hepatică*

Metabolizarea omeprazolului la pacienții cu disfuncție hepatică este afectată, ducând la o creștere a ASC. Omeprazol nu a demonstrat nici o tendință de a se acumula la administrarea o dată pe zi.

#### *Insuficiența renală*

Farmacocinetica omeprazolului, inclusiv biodisponibilitatea sistemică și rata de eliminare, sunt neschimbate la pacienții cu funcție renală redusă.

#### *Vârstnici*

Rata metabolismului omeprazolului este oarecum redus la pacienții vârstnici (75-79 ani).

### *Copii și adolescenți*

În timpul tratamentului cu dozele recomandate copiilor de la vârsta de 1 an, au fost obținute concentrații plasmatiche similare cu cele de la adulți. La copiii mai mici de 6 luni, clearance-ul de omeprazol este redus din cauza capacității scăzute de a metaboliza omeprazolul.

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

Hiperplazia celulelor gastrice ECL și tumori carcinoide, au fost observate în studii pe întreaga durată de viață la șobolani tratați cu omeprazol. Aceste modificări sunt rezultatul hipergastrinemiei susținute, secundare inhibării acide. Constatări similare au fost făcute după tratamentul cu antagoniști ai receptorilor H<sub>2</sub>, inhibitorii pompei de protoni și după extirpare parțială a fundului corpului. Astfel, aceste schimbări nu sunt de la un efect direct al unei substanțe active individuale.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### *Pelete:*

Sfere de zahăr  
Lactoză anhidră  
Hipromeloză 2910/6  
Hidroxiopropilceluloză  
Laurilsulfat de sodiu  
Fosfat disodic dodecahidrat  
Copolimer acid metacrilic - etilacrilat (1:1) dispersie 30%  
Macrogol 6000  
Talc

#### *Capsule gelatinoase tari:*

##### *Cap*

Oxid roșu de fer (E 172)  
Oxid galben de fer (E 172)  
Dioxid de titan (E 171)  
Gelatină

##### *Corp*

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

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

2 ani

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

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**

Cutie cu 2 blistere PVC-Al-OPA/Al a câte 10 capsule gastrorezistente  
Cutie cu 100 blistere PVC-Al-OPA/Al a câte 10 capsule gastrorezistente  
Cutie cu 1 blister PVC-Al-OPA/Al cu 10 capsule gastrorezistente  
Cutie cu 3 blistere PVC-Al-OPA/Al a câte 10 capsule gastrorezistente  
Cutie cu 2 blistere PVC-Al-OPA/Al a câte 15 capsule gastrorezistente

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

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

Fără cerințe speciale

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

Labormed Pharma S.A.,  
Bd. Theodor Pallady nr. 44B., Sector 3, București,  
România

## **8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

186/2007/01-02-03-04-05

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

Autorizare – Iulie 2007

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai, 2023