

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

OMERAN 20 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține omeprazol 20 mg.

Excipienți cu efect cunoscut: fiecare capsulă gastrorezistentă conține sfere de zahăr (amidon de porumb, sucroză) 127,11 mg, sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă gastrorezistentă

Capsule cu cap și corp de culoare galben-opac, care conțin microgranule sferice de culoare albă până la alb-crem.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Omeprazolul este indicat pentru:

##### Adulți

- Tratatamentul ulcerelor duodenale
- Profilaxia recidivei ulcerelor duodenale
- Tratatamentul ulcerelor gastrice
- Profilaxia recidivei ulcerelor gastrice
- În combinație cu antibioticele adecvate, pentru eradicarea *Helicobacter pylori* (*H.pylori*) în ulcerul peptic
- Tratatamentul ulcerului gastric și duodenal asociat tratamentului cu antiinflamatoare nesteroidiene (AINS)
- Profilaxia ulcerului gastric și duodenal asociate tratamentului cu AINS la pacienți cu risc crescut
- Tratatamentul esofagitei de reflux
- Tratatamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagian
- Tratatamentul sindromului Zollinger-Ellison

##### Copii și adolescenți

*Copii cu vârsta peste 2 ani și greutatea corporală mai mare de 20 kg*

- Tratatamentul esofagitei de reflux
- Tratatamentul simptomatic al piroziselui și regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian.

*Copii și adolescenți cu greutatea corporală mai mare de 30 kg*

- În combinație cu antibiotice, în tratamentul ulcerului duodenal cauzat de *H.pylori*.

## 4.2 Doze și mod de administrare

### Doze

#### *Adulți*

##### *Tratamentul ulcerului duodenal:*

- doza recomandată la pacienți cu ulcer duodenal activ este de 20 mg omeprazol o dată pe zi.
  - vindecarea apare la majoritatea pacienților în circa 2 săptămâni.
  - la acei pacienți care nu au fost complet vindecați după tratamentul inițial, vindecarea va apărea în următoarele 2 săptămâni de tratament.
- la pacienții cu răspuns terapeutic slab, vindecarea va fi obținută de obicei în 4 săptămâni de tratament cu doza de 40 mg omeprazol o dată pe zi.

##### *Profilaxia recidivei ulcerelor duodenale:*

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

##### *Tratamentul ulcerului gastric:*

- doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi.
  - la majoritatea pacienților vindecarea apare în circa 4 săptămâni;
  - la acei pacienți care nu au fost complet vindecați după tratamentul inițial, vindecarea va apărea de obicei în următoarele 4 săptămâni de tratament;
  - la pacienții cu răspuns terapeutic slab, vindecarea va fi obținută de obicei în decurs de 8 săptămâni de tratament cu doza de 40 mg omeprazol o dată pe zi.

##### *Profilaxia recidivei ulcerelor gastrice:*

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

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

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

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

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

##### *Regimuri de eradicare a Helicobacter pylori (Hp) în ulcerul peptic:*

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

- 20 mg omeprazol + 1000 mg amoxicilină + 500 mg claritromicină, fiecare de două ori pe zi timp de 1 săptămână;
- sau 20 mg omeprazol + 250 mg claritromicină (alternativ 500 mg) + 400 mg metronidazol (sau 500 mg sau 500 mg tinidazol), fiecare de două ori pe zi timp de 1 săptămână;
- sau 40 mg omeprazol o dată pe zi + 500 mg amoxicilină + 400 mg metronidazol (sau 500 mg sau 500 mg tinidazol), ultimele două de câte trei ori pe zi timp de 1 săptămână.

Dacă totuși în urma regimurilor recomandate, testele indică Hp pozitiv, tratamentul poate fi repetat.

#### *Tratamentul esofagitei de reflux:*

- doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi.
- la majoritatea pacienților vindecarea apare în 4 săptămâni;
- la acei pacienți la care nu s-a obținut vindecarea completă după tratamentul inițial, de regulă vindecarea va apărea în următoarele 4 săptămâni de tratament;
- la pacienții cu esofagită de reflux severă se recomandă 40 mg omeprazol o dată pe zi, vindecarea obținându-se de obicei în 8 săptămâni.

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

- doza recomandată este de 20 mg omeprazol pe zi;
- rezoluția simptomelor apare în 4 săptămâni;

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

#### *Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison:*

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

- doza inițială recomandată este de 60 mg omeprazol pe zi. Toți pacienții cu boală severă și răspuns inadecvat la alte terapii au fost controlați eficient și mai mult de 90% dintre pacienți au fost menținuți pe doze de 20-120 mg omeprazol pe zi.
- dacă doza zilnică depășește 80 mg, aceasta trebuie divizată și administrată în două prize zilnice.

#### *Copii și adolescenți*

##### *Copii cu vârsta peste 2 ani și cu greutatea corporală mai mare de 20 kg:*

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

Vârsta egală sau mai mare de 2 ani, greutatea corporală mai mare de 20 kg – omeprazol 20 mg, o dată pe zi. Doza poate fi crescută la 40 mg o dată pe zi, dacă este necesar.

*Esofagita de reflux:* durata tratamentului este de 4 – 8 săptămâni.

În tratamentul simptomatic al piroziselui și regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian durata tratamentului este de 2 – 4 săptămâni. Dacă în decurs de 2 - 4 săptămâni de tratament nu s-a obținut controlul simptomelor, se recomandă efectuarea de investigații suplimentare.

##### *Copii și adolescenți cu greutatea corporală mai mare de 30 kg:*

##### *Tratamentul ulcerului duodenal cauzat de H. Pylori*

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

Tratamentul trebuie monitorizat de un medic specialist.

Sunt recomandate următoarele doze:

Greutate corporală: 31 - 40 kg - omeprazol 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritromicină 7,5 mg/kgc, administrate împreună de două ori pe zi, timp 1 săptămână;

Greutate corporală > 40 kg - omeprazol 20 mg, amoxicilină 1 g și claritromicină 500 mg, administrate împreună de două ori pe zi, timp 1 săptămână.

Grupuri speciale de pacienți

##### *Insuficiență renală*

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

##### *Insuficiență hepatică:*

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

*Vârstnici (peste 65 de ani):*

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

### Mod de administrare

Este recomandat să se administreze Omeran capsule dimineața, preferabil pe nemâncate, înghițite întregi, cu o jumătate de pahar de apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

La pacienții cu dificultăți de deglutiție sau la copii care pot bea sau înghiți alimente semi-solide, este permis a se deschide capsula, iar conținutul să fie înghițit direct cu o jumătate de pahar de apă sau amestecat într-un lichid ușor acid, ca de exemplu suc de fructe sau compot de mere, sau în apă plată. Această suspensie va fi utilizată imediat sau în decurs de 30 minute și trebuie întotdeauna să fie agitată înainte de utilizare și să fie administrată în totalitate, prin clătirea restului de suspensie din pahar cu o jumătate de pahar de apă.

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

### **4.3 Contraindicații**

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

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

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

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

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

Omeprazolul, ca toate medicamentele blocante ale acidității, poate reduce absorbția vitaminei B<sub>12</sub> (ciancobalamina) datorită hipo- sau aclorhidriei. Aceasta trebuie luată în considerare în cazul tratamentului de lungă durată, la pacienții cu depozite reduse sau cu factori de risc pentru absorbție redusă a vitaminei B<sub>12</sub>.

Omeprazolul este un inhibitor al citocromului CYP2C19. Când se începe sau se termină tratamentul cu omeprazol, potențialele interacțiuni cu medicamentele metabolizate de CYP2C19 trebuie luate în considerare. O interacțiune este observată între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni nu este clară. Ca o precauție, utilizarea concomitentă a omeprazolului și clopidogrelului trebuie să fie descurajată.

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

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni (IPP) poate duce la o ușoară creștere a riscului de infecții gastro-intestinale cu *Salmonella sp.* și cu *Campylobacter sp.* (vezi pct. 5.1). Terapia cu IPP determină de asemenea un risc crescut al manifestării diareei asociată bacteriei *Clostridium difficile*. Trebuie luat în considerare un diagnostic de diaree asociat bacteriei *Clostridium difficile* pentru pacienții ce utilizează IPP și dezvoltă o diaree ce nu suferă îmbunătățiri. Simptomele includ scaun apos, durere abdominală și febră, care pot duce la probleme intestinale mai serioase. Factorii

care pot predispuce la dezvoltarea diareei asociată bacteriei *Clostridium difficile* includ vârsta înaintată, unele afecțiuni cronice și utilizarea antibioticelor cu spectru larg. Pacienții trebuie să utilizeze terapia cu IPP, cu cea mai mică doză și pentru cea mai scurtă durată adecvată afecțiunii ce trebuie tratată.

Ca și la toate tratamentele de lungă durată, în special când tratamentul depășește 1 an, pacienții trebuie monitorizați periodic.

Datorită conținutului în zahăr, pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Acest medicament conține sodiu, <1 mmol (23 mg) pe doză, adică practic „nu conține sodiu”.

#### *Lupus eritematos cutanat subacut (SCLE)*

Inhibitorii pompei de protoni sunt asociați cu foarte puține cazuri de SCLE. Dacă apar leziuni, în special pe porțiunile de piele expuse la soare, și dacă sunt însoțite de artralgie, bolnavul trebuie să se adreseze imediat medicului iar acesta va lua în considerare întreruperea tratamentului cu omeprazol. SCLE manifestat după tratament anterior cu un inhibitor al pompei de protoni poate crește riscul de apariție a SCLE în asociere cu alți inhibitori ai pompei de protoni.

#### *Hipomagnezemie*

A fost raportată hipomagnezemie severă la pacienții tratați cel puțin 3 luni cu inhibitori de pompă de protoni (IPP) cum ar fi omeprazol și în cele mai multe cazuri la cei tratați timp de 1 an. Pot să apară manifestări grave de hipomagnezemie cum ar fi oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar aceste manifestări pot avea un debut insidios și pot fi trecute cu vederea. La pacienții cei mai afectați hipomagnezemia se îmbunătățește după administrare de magneziu și încetarea administrării IPP.

La pacienții care se așteaptă să fie sub tratament pe o perioadă mai lungă de timp sau care utilizează IPP împreună cu digoxină sau cu medicamente care pot cauza hipomagnezemie (de exemplu diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare monitorizarea nivelului de magneziu atât înainte de începerea tratamentului cu IPP cât și pe parcursul acestuia.

#### *Risc de fracturi ale șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale*

Inhibitorii pompei de protoni pot crește moderat riscul fracturilor de șold, încheietura mâinii sau coloanei vertebrale, în special la vârstnici sau în prezența altor factori de risc cunoscuți, mai ales dacă sunt folosiți în doze mari și pe perioade lungi (> 1 an). Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește cu 10-40% riscul de fracturi. Unele din aceste creșteri pot fi datorate și altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijiri în conformitate cu ghidurile clinice actuale și trebuie să li se asigure un aport adecvat de vitamina D și calciu.

#### *Clopidogrel*

Omeprazol este un inhibitor CYP2C19. La inițierea sau încheierea tratamentului cu omeprazol, trebuie luat în considerare potențialul de interacțiune cu medicamente metabolizate de CYP2C19. Se observă interacțiunea între clopidogrel și omeprazol (vezi pct. 4.5). Relevanța clinică a acestei interacțiuni este incertă. Ca măsură de precauție, se va descuraja utilizarea concomitentă a omeprazol și clopidogrel.

#### *Interferența cu testele de laborator*

Creșterea nivelului de cromogranină A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu omeprazol trebuie oprit temporar cu 5 zile înainte de determinarea nivelului de CgA.

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

### Efectele omeprazolului asupra farmacocineticii altor substanțe active

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

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

#### *Nelfinavir, atazanavir*

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

Administrarea concomitentă a omeprazolului 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 circa 40%, iar expunerea medie la metabolitul activ farmacologic M8 cu a fost redusă cu circa 75-90%. Interacțiunea poate implica deasemenea inhibarea CYP2C19.

Administrarea concomitentă a omeprazolului 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 determinat reducerea cu 75% a expunerii la atazanavir. Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazolului asupra expunerii la atazanavir. Administrarea concomitentă de omeprazol (20 mg o dată pe zi) cu atazanavir 400 mg / ritonavir 100 mg la voluntari sănătoși a determinat scăderea cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir, în comparație cu atazanavir 300 mg / ritonavir 100 mg o dată pe zi.

#### *Digoxină*

Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg o dată pe zi) și digoxină la subiecți sănătoși a crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10%. Toxicitatea digoxinei a fost raportată rareori. Cu toate acestea, este necesară precauție când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea terapiei medicamentoase cu digoxină trebuie luată în considerare.

#### *Clopidogrel*

Rezultatele studiilor efectuate la subiecți sănătoși au arătat o interacțiune farmacocinetică (FC) / farmacodinamică (FD) între clopidogrel (300 mg doză de încărcare / 75 mg doză zilnică de întreținere) și omeprazol (80 mg pe zi p.o.), rezultând o reducere a expunerii la metabolitul activ al clopidogrelului cu o medie de 46% și o scădere maximă a inhibării agregării plachetare (ADP indusă), cu o medie de 16%. Date contradictorii despre implicațiile clinice ale interacțiunii FC/FD în termeni de evenimente cardiovasculare majore au fost raportate din studii observaționale și clinice.

Ca măsură de precauție, utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel trebuie descurajată (vezi *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

#### *Alte substanțe active*

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

#### Substanțe active metabolizate de CYP2C19

Omeprazolul este un inhibitor moderat al CYP2C19, principala enzimă care metabolizează omeprazolul. De aceea, metabolismul substanțelor active administrate concomitent metabolizate tot de CYP2C19 poate fi scăzut sau expunerea sistemică la aceste substanțe poate fi crescută. La începutul și la sfârșitul tratamentului cu omeprazol trebuie luate în considerare posibilele interacțiuni cu medicamentele metabolizate de CYP2C19. 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%, respectiv cu 26%, iar pentru unul dintre metaboliții săi activi cu 29%, respectiv cu 69%.

#### *Fenitoină*

Se recomandă monitorizarea concentrațiilor plasmatiche 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.

### Mecanisme necunoscute

#### *Sasquinavir*

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu sasquinavir/ritonavir a determinat creșterea concentrațiilor plasmatice cu aproximativ 70% pentru sasquinavir, asociată cu o bună tolerabilitate la pacienții infectați cu HIV.

#### *Metotrexat*

Când este administrat împreună cu IPP, s-a raportat faptul că nivelul de metotrexat crește la unii pacienți. Trebuie luată în considerare necesitatea renunțării la omeprazol în cazul administrării unor doze ridicate de metotrexat.

#### *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.

### Efecte ale altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului

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

Întrucât omeprazolul este metabolizat de CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute ca inhibitoare ale CYP2C19 sau CYP3A4 (cum ar fi claritromicina și voriconazolul) pot duce creșterea concentrațiilor plasmatice de omeprazol prin scăderea ratei de metabolizare a omeprazolului. Tratamentul concomitent cu voriconazol a dus la creșterea de cel puțin 2 ori a expunerii la omeprazol. Deoarece dozele mari de omeprazol au fost bine tolerate în timpul utilizării concomitente, ajustarea dozei de omeprazol nu este necesară în general. Oricum, ajustarea dozei trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică severă sau dacă este indicat un tratament de lungă durată.

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

Substanțele active cunoscute ca inductoare ale CYP2C19 sau CYP3A4 sau a amândorura (cum ar fi rifampicina sau sunătoarea) pot duce la scăderea concentrațiilor plasmatice de omeprazol prin creșterea ratei de metabolizare a omeprazolului.

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

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

Omeprazolul este excretat în laptele matern, dar este puțin probabil să aibă vreo influență asupra copilului în cazul utilizării dozelor terapeutice.

Studiile la animale derulate cu amestecul racemic de omeprazol, administrat pe cale orală, nu indică efecte asupra fertilității.

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

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

## **4.8 Reacții adverse**

Cele mai frecvente reacții adverse (1-10% dintre pacienți) sunt cefaleea, durerea abdominală,

constipația, diareea, flatulența și greața/vărsăturile.

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 ( $< 1/10000$ ), necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe/frecvență	Reacții adverse
Tulburări hematologice și limfatic	
Rare:	Leucopenie, trombocitopenie
Foarte rare:	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate precum febră, angioedeme și reacții anafilactice /șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	
Rare:	Hiponatriemie
Frecvență necunoscută:	Hipomagnezemie, hipomagnezemia severă poate duce la hipocalcemie. Hipomagnezemia poate fi, de asemenea, asociată cu hipokalemia (vezi pct. 4.4)
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Insomnie
Rare:	Agitație, confuzie, depresie
Foarte rare:	Agresivitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeală, parestezie, somnolență
Rare:	Tulburări de gust
Tulburări oculare	



Rare:	Vedere încețoșată
Tulburări acustice și vestibulare	
Mai puțin frecvente:	Vertij
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Rare:	Bronhospasm
Tulburări gastro-intestinale	
Frecvente:	Dureri abdominale, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipi ai glandei fundice (forma benignă)
Rare:	Uscăciunea mucoasei bucale, stomatită, candidoză gastrointestinală, colită microscopică
Tulburări hepatobiliare	
Mai puțin frecvente:	Creșterea enzimelor hepatice
Rare:	Hepatită cu sau fără icter
Foarte rare:	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienți cu tulburări hepatice pre-existente
Tulburări cutanate și ale țesutului sub-cutanat	
Mai puțin frecvente:	Dermatită, prurit, rash, urticarie
Rare:	Alopecie, fotosensibilitate
Foarte rare:	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (TEN)
Frecvență necunoscută:	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi pct. 4.4).
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Mai puțin frecvente:	Fractură de șold, încheietura mâinii, coloană vertebrală (vezi pct. 4.4)

Rare:	Artralgie, mialgie
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Rare:	Nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și ale sânului	
Foarte rare:	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Disconfort, edem periferic
Rare:	Hipersudorație

#### Copii

Siguranța omeprazolului a fost evaluată la 310 copii cu vârsta cuprinsă între 0 și 16 ani cu afecțiuni legate de hiperaciditate. Există date limitate privind siguranța utilizării pe termen lung provenind de la 46 de copii care au urmat un tratament de întreținere cu omeprazol în timpul unui studiu clinic pentru esofagita erozivă severă, până la 749 zile. Profilul reacțiilor adverse a fost în general același ca pentru adulți, atât în ceea ce privește tratamentul de scurtă durată cât și cel de lungă durată. Nu există date pe termen lung privind efectele tratamentului cu omeprazol asupra pubertății și creșterii.

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

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

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

Simptomele descrise au fost tranzitorii, fără consecințe severe. Rata de eliminare nu s-a modificat (cinetică de ordinul unu) la creșterea dozelor. Dacă este necesar, se recomandă tratament simptomatic.

### **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

#### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: medicamente pentru tulburări de hiperaciditate, medicamente pentru ulcerul peptic și boala de reflux gastro-esofagian, inhibitori ai pompei de protoni, codul ATC: A02BC01.

### Mecanism de acțiune

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

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

### Efecte farmacodinamice

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

#### *Efectul asupra secreției gastrice acide*

Administrarea orală de omeprazol o dată pe zi produce o inhibare rapidă și eficientă a secreției acide gastrice diurne și nocturne, cu un efect maxim obținut în 4 zile de tratament. 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.

Consecutiv 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 duble au fost testate și s-a constatat că sunt mai puțin eficiente decât terapiile triple. Cu toate acestea, ele ar putea fi luate în considerare în cazul în care hipersensibilitatea cunoscută interzice utilizarea oricărei combinații triple.

#### *Alte efecte legate de inhibarea secreției acide*

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

Scăderea acidității gastrice prin orice mijloc, inclusiv prin inhibitorii pompei de protoni, crește numărul de bacterii în stomac, bacterii prezente în mod normal în tractul gastro-intestinal. Tratamentul cu medicamente ce scad aciditatea gastrică poate duce la o creștere ușoară a riscului de infecții gastrointestinale cu bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter* și de asemenea *Clostridium difficile* (vezi secțiunea *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

În timpul tratamentului cu medicamentele antisecretorii, gastrina serică crește ca răspuns la scăderea secreției acide.

Și Cg A crește odată cu scăderea acidității gastrice. Creșterea nivelului Cg A poate interfera cu investigațiile efectuate pentru tumorile neuroendocrine. Rapoartele din literatură indică faptul că tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni trebuie oprit cu cel puțin 5 zile înainte de determinarea nivelului de Cg A. Dacă nivelul de Cg A și gastrină serică nu au ajuns la valori normale după 5 zile, determinările trebuie repetate după 14 zile de la încetarea tratamentului cu omeprazol.

Pe parcursul unui tratament de lungă durată cu omeprazol s-a observat în cazul unor pacienți (atât copii cât și adulți) o creștere a numărului de celule ECL posibil asociată cu creșterea nivelului gastrinei serice. Rezultatele sunt considerate a fi fără importanță clinică (vezi secțiunea *Atenționări și precauții speciale pentru utilizare*).

#### Utilizarea la copii

Într-un studiu necontrolat efectuat la copii (cu vârsta cuprinsă între 1 și 16 ani) cu esofagită de reflux severă, administrarea de omeprazol în doze cuprinse între 0,7 și 1,4 mg/kg 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 mg, 1,0 mg 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 a concluzionat că omeprazol în asociere cu două antibiotice (amoxicilină și claritromicină) a fost eficace și sigur în tratamentul infecției cu *H. pylori* la copii cu vârsta de 4 ani și peste, cu gastrită: rata de eradicare a *H. pylori*: 74,2% (23/31 pacienți) în cazul asocierii omeprazol + amoxicilină + claritromicină comparativ cu 9,4% (3/32 pacienți) în cazul asocierii amoxicilină + claritromicină. Totuși, nu a fost demonstrat beneficiul clinic privind simptomele dispeptice. Acest studiu nu a prezentat nici o 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. Omeprazolul se leagă de proteinele plasmatică în proporție de 97%.

### Metabolizare

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

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

lenți comparativ cu subiecții care prezintă o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori extensivi). De asemenea, media concentrațiilor plasmatice maxime a fost mai mare de 3-5 ori. Aceste rezultate nu au nicio importanță pentru stabilirea dozei de omeprazol.

### Excreție

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

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

### Grupuri speciale de pacienți

#### *Insuficiență hepatică*

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

#### *Insuficiență renală*

Farmacocinetica omeprazolului, inclusiv biodisponibilitatea sistemică și rata de eliminare, este nemodificată la pacienții cu funcție renală scăzută.

#### *Vârstnici*

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

#### *Copii*

În timpul tratamentului cu doze recomandate la copiii cu vârsta peste 1 an, concentrațiile plasmatice au fost similare cu cele de la adulți. La copiii cu vârsta sub 6 luni, clearance-ul omeprazolului este scăzut datorită capacității reduse de a metaboliza omeprazolul.

## **5.3 Date preclinice de siguranță**

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

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### **Conținutul capsulei**

Sfere de sucroză (zahăr)

Laurilsulfat de sodiu

Fosfat disodic anhidru

Manitol

Hipromeloză

Macrogol 6000

Talc

Polisorbat 80

Dioxid de titan (E171)  
Copolimer acid metacrilic/acrilat de etil

### **Capsula**

Galben de chinolină (E 104)  
Apă purificată  
Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioada de valabilitate**

3 ani

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

A se păstra la temperaturi sub 25°C, în ambalajul original.

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

Cutie cu 2 blistere din Al/Al a câte 7 capsule gastrorezistente  
Cutie cu 4 blistere din Al/Al a câte 7 capsule gastrorezistente  
Cutie cu 5 blistere din Al/Al a câte 6 capsule gastrorezistente

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

Fără cerințe speciale

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

GLAXOSMITHKLINE TRADING SERVICES LIMITED  
12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlanda

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

7584/2015/01-02-03

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

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Aprilie 2015

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Mai, 2021