

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omeprazol Slavia 20 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă conține omeprazol 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut: sucroză (zahăr) 100 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsule gastrorezistente

Capsule gelatinoase tari, nr. 2, cu capac de culoare albastru-opac și corp de culoare verde-opac, care conțin microgranule sferice de culoare alb-mat până la alb-crem, acoperite cu un film polimeric.

### 4. DATE CLINICE

#### 4.1. Indicații terapeutice

Omeprazolul este indicat pentru:

#### Adulți

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

## Copii și adolescenți

*Copii cu vârsta peste 1 an și greutate corporală  $\geq 10$  kg*

- Tratamentul esofagitei de reflux;
- Tratamentul simptomatic al pirozității și regurgitării acide în boala de reflux gastro-esofagian.

*Copii cu vârsta peste 4 ani și adolescenți*

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

## **4.2. Doze și mod de administrare**

### Adulți

*Tratamentul ulcerelor duodenale*

Doza recomandată la pacienții cu ulcer duodenal activ este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 2 săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei în următoarele 2 săptămâni.

La pacienții cu ulcer duodenal și răspuns terapeutic slab, se recomandă 40 mg omeprazol o dată pe zi, iar vindecarea se obține de obicei în 4 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 20 mg omeprazol 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 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 4 săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei în următoarele 4 săptămâni. La pacienții cu ulcer gastric și răspuns terapeutic slab, se recomandă 40 mg omeprazol o dată pe zi, iar vindecarea se obține de obicei în 8 săptămâni.

*Prevenirea recăderii ulcerelor gastrice*

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

*Eradicarea Helicobacter pylori (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.

- 20 mg omeprazol, 1000 mg amoxicilină și 500 mg claritromicină, fiecare de două ori pe zi, timp de 1 săptămână sau
- 20 mg omeprazol, 250 mg claritromicină (alternativ 500 mg) și 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 și 400 mg metronidazol (sau 500 mg sau tinidazol 500 mg), ultimele două de câte trei ori pe zi, timp de 1 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 tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS, doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 4 săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei după încă 4 săptămâni de tratament.

#### *Prevenirea apariției ulcerelor gastrice și duodenale asociate cu AINS la pacienții cu risc crescut*

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

#### *Tratamentul esofagitei de reflux*

Doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea apare în 4 săptămâni. La pacienții care nu s-au vindecat complet după tratamentul inițial, vindecarea apare de obicei după încă 4 săptămâni de tratament.

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

#### *Tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită de reflux vindecată*

Pentru tratamentul de lungă durată al pacienților cu esofagită de reflux vindecată, doza recomandată este de 10 mg omeprazol o dată pe zi. Dacă este necesar, doza poate fi crescută la 20 – 40 mg omeprazol o dată pe zi.

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

Doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. Pacienții pot răspunde adecvat la 10 mg pe zi și de aceea trebuie luată în considerare ajustarea individuală a dozei.

Dacă nu s-a obținut controlul simptomelor după 4 săptămâni de tratament cu 20 mg omeprazol pe zi, 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 recomandată este de 60 mg omeprazol zilnic. 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 omeprazol pe zi. Atunci când doza depășește 80 mg pe zi, aceasta trebuie divizată și administrată în două prize zilnice.

#### Doze la copii și adolescenți

##### Copii cu vârsta peste 1 an și greutate corporală $\geq 10$ kg

##### *Tratamentul esofagitei de reflux*

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

Vârstă	Greutate	Doze
--------	----------	------

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

#### *Esofagita 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 controlul simptomelor nu a fost obținut după 2-4 săptămâni, pacientul necesită investigații suplimentare.

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

#### *Tratamentul ulcerului duodenal determinat de H. pylori*

Pentru alegerea terapiei combinate adecvate, trebuie luate în considerare reglementările oficiale naționale, regionale și locale 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 un medic specialist.

Dozele recomandate sunt următoarele:

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

#### Grupuri 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 omeprazol (vezi pct. 5.2).

##### *Vârstnici (>65 de ani)*

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

## **Mod de administrare**

Se recomandă administrarea capsulelor de Omeprazol Slavia dimineată, preferabil fără alimente, înghițite întregi cu jumătate de pahar de apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

## **4.3. Contraindicații**

Hipersensibilitate la omeprazol, benzimidazoli substituiți sau la oricare dintre excipienții medicamentului. 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, hematemă 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). Importanța 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 timp de cel puțin trei luni și în cele mai multe cazuri timp de un an. Pot să apară manifestări grave de hipomagnezie, cum ar fi oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară, dar acestea pot începe insidios și pot să fie trecute cu vederea. La majoritatea pacienților afectați, hipomagneziemia s-a ameliorat după administrarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea nivelurilor de magneziu înainte de începerea tratamentului și periodic în timpul tratamentului cu IPP la pacienții pentru care se are în vedere un tratament prelungit sau care au tratament cu IPP și cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagnezie (de exemplu diuretice).

Inhibitorii pompei de protoni, utilizați în special în doze mari și pe perioade lungi (> 1 an), pot crește ușor riscul de fractură de șold, de încheietură a mâinii și de fractură a 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 de această creștere se poate datora altor factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie să primească îngrijiri în conformitate cu ghidurile clinice actuale și trebuie să aibă un aport adecvat de vitamina D și calciu.

### *Lupus eritematos cutanat subacut*

Omeprazol Slavia, ca și alți inhibitori ai pompei de protoni poate determina apariția unor cazuri foarte rare de lupus eritematos cutanat subacut (LECS).

Dacă apar leziuni, mai ales în zonele pielii expuse la soare și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului care ia în considerare oprirea administrării Omeprazol Slavia. Apariția LECS după tratament anterior cu un inhibitor al pompei de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori ai pompei de protoni.

### Interferența cu testele de laborator

Creșterea valorilor concentrațiilor plasmaticice ale cromograninei A (CgA) poate interfera cu investigațiile pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu Omeprazol Slavia trebuie oprit temporar, pentru cel puțin cinci zile înainte de evaluarea CgA (vezi pct. 5.1). Dacă, după evaluarea inițială, valorile concentrațiilor plasmaticice ale CgA și gastrinei nu revin la valorile din intervalul de referință, trebuie repetate evaluările la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitor de pompă de protoni.

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

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastrointestinale cu germeni ca *Salmonella* și *Campylobacter* și, la pacienții spitalizați, posibil și *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.

Omeprazol Slavia conține zahăr. Pacienții cu afecțiuni ereditare de intoleranță la fructoză, sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză sau insuficiență a zaharazei-izomaltazei nu trebuie să utilizeze acest medicament.

## **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 plasmaticice 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 metaboliții activi farmacologici M8 a fost redusă cu aproximativ 75-90%. Interacțiunea poate implica și inhibarea CYP2C19.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de omeprazol cu atazanavir (vezi pct. 4.4).

Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) și atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntarii sănătoși a dus la scăderea cu 75% a expunerii la atazanavir. Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazolului asupra expunerii la atazanavir.

Administrarea concomitentă de omeprazol (20 mg o dată pe zi) cu atazanavir 400 mg/ritonavir 100

mg la voluntarii sănătoși a dus la scăderea cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir, comparativ cu atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg o dată pe zi.

#### *Digoxină*

Tratamentul concomitent cu omeprazol (20 mg pe zi) și digoxină la subiecții sănătoși a dus la creșterea cu 10% a biodisponibilității digoxinei. Rareori, s-a raportat toxicitatea digoxinei. Cu toate acestea, este necesară precauție când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. Monitorizarea tratamentului cu digoxină trebuie luată în considerare.

#### *Clopidogrel*

Rezultatele din studii efectuate la subiecți sănătoși au arătat o interacțiune farmacocinetică (FC)/farmacodinamică (FD) dintre clopidogrel (300 mg doză de încărcare/ 75 mg doză zilnică de întreținere) și omeprazol (80 mg pe zi, oral) rezultând o expunere scăzută la metabolitul activ al clopidogrelului cu o medie de 46% și o inhibare maximă scăzută a agregării plachetare (ADP induse) cu o medie de 16%.

Date inconsistente cu privire la implicațiile clinice ale unei interacțiuni FC/FD a omeprazolului în termeni de evenimente cardiovasculare majore au fost raportate din studiile clinice și observaționale. Ca măsură de precauție, trebuie descurajată utilizarea concomitentă de omeprazol și clopidogrel (vezi pct. 4.4).

#### *Alte substanțe active*

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

#### *Substanțe active metabolizate de CYP2C19*

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

#### *Cilostazol*

Omeprazolul, administrat în doze de 40 mg la voluntarii sănătoși într-un studiu încrucișat, a determinat creșterea C<sub>max</sub> și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, 26%, iar pentru unul dintre metabolizii săi activi cu 29% și, respectiv, 69%.

#### *Fenitoină*

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

#### Mecanism necunoscut

#### *Saquinavir*

Administrarea concomitentă de omeprazol cu saquinavir/ritonavir a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice cu aproximativ 70% în cazul saquinavirului, asociată cu o bună tolerabilitate la pacienții infectați cu HIV.

#### *Tacrolimus*

S-a raportat că administrarea concomitentă de omeprazol crește concentrațiile plasmatiche de tacrolimus. Este necesară instituirea unei monitorizări intense a concentrațiilor plasmatiche de tacrolimus, precum și a funcției renale (clearance-ul creatininei) și, la nevoie, trebuie ajustată doza de tacrolimus.

#### *Metotrexat*

Atunci când este administrat împreună cu inhibitori ai pompei de protoni, s-au raportat niveluri crescute de metotrexat la unii pacienți. În administrarea metotrexatului în doză mare poate fi necesar să fie luată în considerare retragerea temporară a omeprazolului.

#### Efectele altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului

##### *Inhibitorii CYP2C19 și/sau CYP3A4*

Deoarece omeprazolul este metabolizat de către CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute că inhibă CYP2C19 sau CYP3A4 (cum ar fi claritromicina și voriconazolul) pot duce la creșterea concentrațiilor plasmatiche de omeprazol, prin scăderea ratei de metabolizare a omeprazolului. Tratatamentul concomitent cu voriconazol a dus la creșterea de cel puțin 2 ori a expunerii la omeprazol. Deoarece dozele mari de omeprazol au fost bine tolerate în timpul utilizării concomitente, în general nu este necesară ajustarea dozei de omeprazol. Cu toate acestea, ajustarea dozei poate fi luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică severă și în cazul în care este indicat tratamentul de lungă durată.

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

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

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

##### Sarcina

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

##### Alăptarea

Omeprazolul se excretă în lapte, dar este puțin probabil să aibă vreă influență asupra copilului în cazul utilizării dozelor terapeutice.

##### Fertilitatea

Studiile la animale cu amestec racemic de omeprazol cu administrare orală nu indică efecte asupra fertilității.

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

Este puțin probabil ca Omeprazol Slavia 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

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

##### Lista tabelară a reacțiilor adverse

În programul de studii clinice pentru omeprazol și în cadrul experienței după punerea pe piață au fost identificate sau suspectate următoarele reacții adverse. Niciuna nu a depins de doză. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de clasificarea pe aparate, sisteme și organe.

Categoriile de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), frecvente ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), 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).

<b>Aparate, sisteme și organe/frecvență</b>	<b>Reacții adverse</b>
<b>Tulburări hematologice și limfatice</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, de asemenea, asociată cu hipokaliemie.
<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:	Disgeuzie
<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 gastrointestinale</b>	

Frecvente:	Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipi ai glandelor fundice (benigni)
Rare:	Xerostomie, stomatită, candidoză gastrointestinală
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
Foarte rare:	Eritem polimorf, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)
Cu frecvență necunoscută:	Lupus eritematos cutanat subacut (vezi punctul 4.4)
<b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b>	
Mai puțin frecvente:	Fractură de șold, de încheietura mâinii sau a coloanei vertebrale
Rare:	Artralgi, mialgii
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
<b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>	
Rare:	Nefrită interstițială
<b>Tulburări ale aparatului genital și ale sânelui</b>	
Foarte rare:	Ginecomastie
<b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b>	
Mai puțin frecvente:	Stare de rău, edeme periferice
Rare:	Hipersudorație

### Copii și adolescenți

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 la Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

Bucuresti 011478- RO

Tel: + 4 0757 117 259

Fax: +4 0213 163 497

e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@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 rapoartări ocazionale de doze unice care au atins 2400 mg (de 120 de ori doza clinică recomandată uzual). În cazul supradozajului, s-au raportat greață, vărsături, amețeli, dureri abdominale, diaree și cefalee. În cazuri unice, s-au raportat și apatie, depresie și confuzie.

Simptomele descrise au fost tranzitorii, fără consecințe 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 ore este menținută la pacienții cu ulcer duodenal, cu o scădere medie a secreției acide maximale după stimularea cu pentagastrină de circa 70%, la 24 de ore după administrare.

Administrarea orală de 20 mg omeprazol 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 cu concentrația plasmatică efectivă la un moment dat.

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

#### *Efectul asupra Helicobacter 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 la pacienții spitalizați, posibil și cu *Clostridium difficile*.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretoorii crește gastrina serică ca răspuns la scăderea secreției acide.

Pe durata tratamentului cu medicamente antisecretoorii, concentrația plasmatică a gastrinei crește, ca reacție și secreția scăzută de acid. Valorile concentrațiilor plasmatice de 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. Astfel, valorile CgA fals crescute ca urmare a tratamentului cu IPP au posibilitatea să revină la valorile din intervalul de referință.

Un număr crescut de celule ECL, posibil legate de nivelurile serice crescute de gastrină, s-au observat la unii pacienți (copii și adulți) în timpul tratamentului pe termen lung cu omeprazol. Constatările sunt considerate fără semnificație clinică.

#### Copii și adolescenți

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; 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 Héliot) 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 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 5-10 ori mai mare la metabolizatorii lenți comparativ cu subiecții care prezintă o enzimă CYP2C19 funcțională (metabolizatori extensivi). De asemenea, media concentrațiilor plasmatică maxime a fost mai mare de 3-5 ori. Aceste rezultate nu au nicio importanță pentru stabilirea dozei de omeprazol.

### Eliminare

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.

### Linearitate/non-linearitate

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 metabolii 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 șobolanii 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 vreunui medicament în sine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1. Lista excipienților**

#### Conținutul capsulei:

Manitol (E 421)

Amidon

Sucroză (zahăr)

Dextrină

Laurilsulfat de sodiu

Fosfat disodic anhidru

Carbonat de sodiu anhidru

Carbonat de calciu

Hipromeloză 15 cPs

Copolimer de acid metacrilic tip C

Dietilftalat  
Talc  
Dioxid de titan (E 171)

Învelișul capsulei:

Capac

Dioxid de titan (E171)  
Albastru strălucitor FCF (E133)  
Eritrozină (E 127)  
Gelatină.

Corp

Dioxid de titan (E171)  
Galben de chinolină  
(E104) Verde S (E 142)  
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 3 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule gastrorezistente.  
Cutie cu 3 blistere din Al/Al a câte 10 capsule gastrorezistente.

**6.6. Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor**

Fără cerințe speciale.

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

S.C. Slavia Pharm S.R.L.  
B-dul Theodor Pallady nr. 44C,  
Sector 3, cod 032266, București,  
România

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

9078/2016/01-02

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

Data primei autorizări: Aprilie 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: Iunie 2016

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Februarie 2021

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe website-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>.