

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Omeprazol Rompharm 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

Capsulă gastrorezistentă.

Capsule gelatinoase tari, cu capac de culoare albastru opac, corp de culoare verde opac, care conțin microgranule gastrorezistente, sferice, de culoare alb mat până la alb crem.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Omeprazol Rompharm 20 mg, capsule gastrorezistente este indicat pentru:

Adulți

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

Copii și adolescenți

Copii cu vârsta de peste 1 an și greutate corporală ≥ 10 kg

- Tratamentul esofagitei de reflux
- Tratamentul simptomatic al piroziselului 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

Doze la 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 are loc 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 *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 + 500 mg claritromicină + 1000 mg amoxicilină, fiecare de două ori pe zi timp de o săptămână, sau
- 20 mg omeprazol + 250 mg claritromicină (alternativ 500 mg) + 400 mg metronidazol (sau 500 mg metronidazol sau tinidazol 500 mg), fiecare de două ori pe zi timp de o săptămână, sau
- 40 mg omeprazol o dată pe zi + 500 mg amoxicilină + 400 mg metronidazol (sau 500 mg metronidazol sau 500 mg tinidazol), ambele de trei ori pe zi timp de o săptămână.

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

Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate AINS

Pentru tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate AINS, doza recomandată este de 20 mg omeprazol o dată pe zi. La majoritatea pacienților vindecarea are loc 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 AINS la pacienții cu risc crescut

Pentru prevenirea apariției ulcerelor gastrice sau duodenale asociate 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 acei pacienți 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 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 pe zi. Toți pacienții cu boală severă și răspuns inadecvat la alte terapii au fost controlați eficient și peste 90% dintre pacienți au fost menținuți pe doze de 20 - 120 mg 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 de peste 1 an și greutate corporală ≥ 10 kg

Tratamentul esofagitei de reflux

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

Dozele recomandate sunt următoarele:

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 cauzat de H. pylori

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

Tratamentul trebuie monitorizat de 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 1000 mg 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 dimineată, preferabil fără alimente, înghițite întregi cu jumătate de pahar de apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau sfărâmate.

Pentru pacienții cu dificultăți de înghițire și pentru copii care pot bea sau înghiți alimente semisolide
Pacienții pot desface capsula iar conținutul acesteia se poate înghiți cu jumătate de pahar de apă sau se poate dispersa într-o lingură de apă plată și dacă se dorește, se poate amesteca cu suc de fructe sau compot de mere. Pacienții trebuie atenționați că dispersia trebuie luată imediat (sau în următoarele 30 de minute) și întotdeauna agitată înainte de a fi băută și urmată de clătirea cu jumătate de pahar de apă. Pacienții nu trebuie să utilizeze lapte sau apă carbogazoasă.

Microgranulele cu înveliș enteric nu trebuie mestecate.

4.3 Contraindicații

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

Similar altor inhibitori ai pompei de protoni (IPP), omeprazolul nu trebuie administrat concomitent cu nelfinavir (a se vedea 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 monitorizarea încărcăturii virale), 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 B₁₂ (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 B₁₂.

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.

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

Omeprazol Rompharm 20 mg, capsule gastrorezistente, conține 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.

Tratamentul cu inhibitori ai pompei de protoni poate duce la creșterea ușoară a riscului de infecții gastro-intestinale cu germeni ca *Salmonella* și *Campylobacter* (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.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Efectele omeprazolului asupra farmacocineticii altor substanțe active

Substanțe active cu absorbție dependentă de pH

Scăderea acidității intragastrice în timpul tratamentului cu omeprazol poate crește sau scădea absorbția substanțelor active cu absorbție dependentă de pH-ul gastric.

Nelfinavir, atazanavir

Concentrațiile plasmatiche de nelfinavir și atazanavir sunt scăzute în cazul administrării concomitente cu omeprazol.

Administrarea concomitentă de omeprazol și nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) a redus expunerea medie la nelfinavir cu aproximativ 40%, iar expunerea medie la metabolitul activ farmacologic M8 a fost redusă cu aproximativ 75 - 90%. Interacțiunea poate implica și inhibarea CYP2C19.

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

Administrarea concomitentă de omeprazol (40 mg o dată pe zi) și 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir 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 400 mg atazanavir /100 mg ritonavir la voluntarii sănătoși a dus la scăderea cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir, comparativ cu 300 mg atazanavir /100 mg ritonavir 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

Într-un studiu clinic încrucișat, clopidogrel (în doză de încărcare de 300 mg urmată de doza de 75 mg/zi) singur și în asociere cu omeprazol (80 mg omeprazol administrat concomitent cu clopidogrel) au fost administrate timp de 5 zile. Expunerea la metabolitul activ al clopidogrelului a fost redusă cu 46% (Ziua 1) și 42% (Ziua 5) când clopidogrelul și omeprazolul au fost administrate împreună. Valoarea medie a inhibării agregării plachetare (IAP) a fost redusă cu 47% (24 ore) și 30% (Ziua 5) când clopidogrelul și omeprazolul au fost administrate împreună. Într-un alt studiu s-a observat că administrarea clopidogrelului și omeprazolului la diferite perioade de timp nu a împiedicat interacțiunea lor care este probabil determinată de efectul inhibitor al omeprazolului asupra CYP2C19. Din studiile clinice și cele observaționale au fost raportate date contradictorii cu privire la implicațiile

clinice ale acestei interacțiuni farmacocinetice/farmacodinamice în sensul apariției unor evenimente cardiovasculare majore.

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 scăzută și expunerea sistemică la aceste substanțe poate fi crescută. Exemple de astfel de medicamente sunt R-warfarină și alți antagoniști ai vitaminei K, cilostazolul, diazepamul și fenitoină.

Cilostazol

Omeprazolul, administrat în doze de 40 mg la voluntarii sănătoși într-un studiu încrucișat, a determinat creșterea C_{max} și ASC pentru cilostazol cu 18% și, respectiv, 26%, iar pentru unul dintre metabolii 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 de fenitoină 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

În cazul administrării concomitente de omeprazol cu tacrolimus s-a raportat o creștere a concentrațiilor 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.

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 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, 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 plasmatice de omeprazol, prin creșterea ratei de metabolizare a omeprazolului.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Rezultatele din trei studii epidemiologice prospective (conținând mai mult de 1000 de rezultate) 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 secretă în lapte, dar este puțin probabil să aibă vreo influență asupra copilului în cazul utilizării dozelor terapeutice.

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 tulburările 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 cefalee, dureri abdominale, constipație, diaree, flatulență și greață/vărsături.

În programul de studii clinice pentru omeprazol și în cadrul experienței după punerea pe piață au fost identificate sau suspectate următoarele reacții adverse. Niciuna nu a depins de doză. Reacțiile adverse enumerate mai jos sunt clasificate în funcție de frecvență și de Clasificarea pe aparate, sisteme și organe. Categoriile de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (frecvența lor nu poate fi estimată din datele disponibile).

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe /frecvență	Reacție adversă
Tulburări hematologice și limfatice	
Rare:	Leucopenie, trombocitopenie
Foarte rare:	Agranulocitoză, pancitopenie
Tulburări ale sistemului imunitar	
Rare:	Reacții de hipersensibilitate, de exemplu febră, angioedem și reacție/șoc anafilactic
Tulburări metabolice și de nutriție	
Rare:	Hiponatremie
Foarte rare:	Hipomagneziemie
Tulburări psihice	
Mai puțin frecvente:	Insomnie
Rare:	Agitație, confuzie, depresie
Foarte rare:	Agresivitate, halucinații
Tulburări ale sistemului nervos	
Frecvente:	Cefalee
Mai puțin frecvente:	Amețeli, parestezii, somnolență
Rare:	Tulburări ale gustului
Tulburări oculare	
Rare:	Vedere încetșoșată
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:	Uscăciunea cavității bucale, stomatită, candidoză gastro-intestinală
Tulburări hepato-biliare	
Mai puțin frecvente:	Creșterea enzimelor hepatice
Rare:	Hepatită însoțită sau nu de icter
Foarte rare:	Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu boală hepatică preexistentă
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Mai puțin frecvente:	Dermatită, prurit, erupție cutanată, urticarie
Rare:	Alopecie, fotosensibilitate
Foarte rare:	Eritem poliform, sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică (NET)
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	
Rare:	Artralгии, mialgii
Foarte rare:	Slăbiciune musculară
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Rare:	Nefrită interstițială
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Foarte rare:	Ginecomastie
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	
Mai puțin frecvente:	Stare de rău, edeme periferice
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 timp de până la 749 zile în timpul unui studiu clinic pentru esofagita erozivă severă. 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 ingestie de doze unice care au atins 2400 mg omeprazol (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. Viteza 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^+K^+ - pompa de protoni. Acest efect asupra etapei finale a procesului de formare a secreției gastrice acide depinde de doză și oferă o inhibare foarte eficientă atât a secreției acide bazale cât și a celei stimulate, indiferent de stimul.

Efecte farmacodinamice

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

Efectul asupra secreției gastrice acide

Administrarea orală de omeprazol o dată pe zi produce o inhibare rapidă și eficace a secreției acide gastrice diurne și nocturne, cu un efect maxim obținut în 4 zile de tratament. Cu omeprazol 20 mg, o scădere medie de 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 ≥ 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 pacienți cu boală de reflux gastroesofagian. Inhibarea secreției acide este legată de aria de sub curba concentrației plasmatică 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 peptidice 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 peptidice.

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 din 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 gastro-intestinale cu bacterii precum *Salmonella* și *Campylobacter*.

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, 1,0 sau 1,5 mg de 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 tip 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 administrarea unei doze. 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 sistemul citocromului 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 plasmatică maxime a fost mai mare de 3-5 ori. Aceste rezultate nu au nici o importanță pentru stabilirea dozei de omeprazol.

Excreție

Timul 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 de clearance-ului sistemic, determinat probabil de inhibarea enzimei CYP2C19 de către omeprazol și/sau de către metaboliții săi (de exemplu sulfonă). Nu s-a găsit nici un 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 hipergastrinemiei susținute secundare inhibării secreției acide. Rezultate similare s-au obținut după tratamentul cu antagoniști ai receptorului H₂, 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

Hidroxipropil metilceluloză

Copolimer de acid metacrilic tip C

Dietilftalat

Talc

Dioxid de titan (E 171)

Învelișul capsulei:

capac - dioxid de titan (E 171), albastru strălucitor FCF (E 133), eritrozină (E 127), gelatină
corp - dioxid de titan (E 171), galben de chinolină (E104), Verde S (E 142), 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, în ambalajul original.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 3 blistere din PVC/Al a câte 10 capsule gastrorezistente.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Fără cerințe speciale.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

S.C. Rompharm Company S.R.L.
Str. Eroilor, nr 1A, Otopeni, 075100, Jud. Ilfov, România

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

9294/2016/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: August 2008
Data ultimei reînnoiri a autorizației: Septembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Septembrie 2016

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