

## REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

### 1. DENUMIREA PRODUSULUI MEDICINAL

Sagalix 10 mg capsule gastrorezistente

Sagalix 20 mg capsule gastrorezistente

Sagalix 40 mg capsule gastrorezistente

### 2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă gastrorezistentă de 10 mg conține omeprazol 10 mg.

Fiecare capsulă gastrorezistentă de 20 mg conține omeprazol 20 mg.

Fiecare capsulă gastrorezistentă de 40 mg conține omeprazol 40 mg.

#### Excipient cu efect cunoscut

- Fiecare capsulă gastrorezistentă de 10 mg conține aproximativ 6 mg de sucroză.
- Fiecare capsulă gastrorezistentă de 20mg conține aproximativ 12 mg de sucroză.
- Fiecare capsulă gastrorezistentă de 40mg conține aproximativ 24 mg de sucroză.

Pentru lista completă a excipienților, consultați secțiunea 6.1.

### 3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă dură gastrorezistentă.

Sagalix 10 mg capsule gastrorezistente: capsulă gelatinoasă tare de aproximativ 14,3 mm cu capac verde și corp alb, care conține pelete sferice de culoare albă până la alb-crem.

Sagalix 20 mg capsule gastrorezistente: capsulă gelatinoasă tare de aproximativ 14,3 mm” cu capac albastru și corp alb, care conține pelete sferice de culoare albă până la alb-crem.

Sagalix 40 mg capsule gastrorezistente: capsulă gelatinoasă tare de aproximativ 15,9 mm, cu capac alb și corp gri, care conține pelete sferice de culoare albă până la alb-crem.

### 4. PARTICULARITĂȚI CLINICE

#### 4.1 Indicații terapeutice

Capsulele de Sagalix sunt indicate pentru adulți, adolescenți și copii de peste 1 an și cu o greutate de minimum 10 kg:

#### Utilizare la adulți

- Tratatamentul ulcerului duodenal
- Profilaxia recurenței ulcerului duodenal
- Tratatamentul ulcerului gastric
- Profilaxia recurenței ulcerului gastric
- În combinație cu antibioticele adecvate, pentru tratamentul infecției cu *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) asociată cu

- boala ulceroasă peptică
- Tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS
- Profilaxia ulcerelor gastrice și duodenale asociate tratamentului cu AINS la pacienții cu risc crescut
- Tratamentul esofagitei de reflux
- Tratamentul de întreținere al esofagitei erozive cicatrizate pentru prevenirea recurenței
- Tratamentul simptomatic al bolii de reflux gastro-esofagiene
- Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison

#### Utilizare la copii

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

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

*Copii și adolescenți cu vârsta peste 4 ani*

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

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

### Doze

#### *Adulți*

##### *Tratamentul ulcerului duodenal*

Doza recomandată la pacienții cu un ulcer duodenal activ este de Sagalix 20 mg o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea survine după două săptămâni. La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient după această perioadă, vindecarea survine după o perioadă de încă două săptămâni. La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient pentru ulcerul duodenal, se recomandă administrarea a 40 mg Sagalix o dată pe zi, vindecarea survenind de obicei în patru săptămâni.

##### *Profilaxia recurenței ulcerului duodenal*

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

##### *Tratamentul ulcerului gastric*

Doza recomandată este de 20 mg de Sagalix o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea survine după patru săptămâni. La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient după această perioadă, vindecarea survine după o perioadă de încă patru săptămâni. La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient pentru ulcerul gastric, se recomandă administrarea a 40 mg Sagalix o dată pe zi, vindecarea survenind de obicei în opt săptămâni.

##### *Profilaxia recurenței ulcerului gastric*

Pentru profilaxia recurenței ulcerului gastric la pacienții cu răspuns terapeutic insuficient, doza recomandată este de 20 mg de Sagalix o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută la 40 mg de Sagalix o dată pe zi.

##### *Eradicarea infecției cu *H. pylori* în boala ulceroasă peptică*

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

- Sagalix 20 mg + claritromicină 500 mg + amoxicilină 1000 mg, de două ori pe zi timp de o săptămână sau
- Sagalix 20 mg + claritromicină 250 mg (în mod alternativ 500 mg) + metronidazol 400 mg (sau 500 mg sau tinidazol 500 mg), de două ori pe zi timp de o săptămână sau

- Sagalix 40 mg o dată pe zi cu amoxicilină 500 mg și metronidazol 400 mg (sau 500 mg sau tinidazol 500 mg), ambele de trei ori pe zi timp de o săptămână.

În cazul fiecărei scheme de tratament, dacă pacientul continuă să rămână pozitiv la *H. pylori*, tratamentul se poate repeta.

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

Pentru tratamentul ulcerelor gastrice și duodenale asociate administrării AINS, doza recomandată este de 20 mg de Sagalix o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea survine după patru săptămâni. La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient după această perioadă, vindecarea survine după o perioadă de încă patru săptămâni.

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

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

#### *Tratamentul esofagitei de reflux*

Doza recomandată este de 20 mg de Sagalix o dată pe zi. La majoritatea pacienților, vindecarea survine după patru săptămâni.

La pacienții cu răspuns terapeutic insuficient după această perioadă, vindecarea survine după o perioadă de încă patru săptămâni.

La pacienții cu esofagită de reflux severă, se recomandă administrarea a 40 mg Sagalix o dată pe zi, vindecarea survenind de obicei în opt săptămâni.

#### *Tratamentul de întreținere al esofagitei erozive cicatrizate pentru prevenirea recurenței*

Pentru tratamentul de întreținere al pacienților cu esofagită de reflux vindecată, doza recomandată este de 10 mg de Sagalix o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută la 20–40 mg de Sagalix o dată pe zi.

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

Doza recomandată este de 20 mg de Sagalix zilnic. Pacienții pot răspunde adecvat la o doză de 10 mg pe zi și, de aceea, trebuie luată în considerare ajustarea individuală a dozelor.

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

#### *Tratamentul sindromului Zollinger-Ellison*

La pacienții cu sindrom Zollinger Ellison, doza se ajustează în mod individual, iar tratamentul se continuă atât cât este indicat din punct de vedere clinic. Doza inițială recomandată este de 60 mg de Sagalix zilnic. Toți pacienții cu afectare severă și răspuns terapeutic inadecvat la alte terapii au fost eficient controlați și mai mult de 90% dintre pacienți s-au menținut la doze de 20–120 mg Sagalix pe zi. Atunci când doza depășește 80 mg Sagalix pe zi, aceasta trebuie divizată și administrată în două prize.

#### *Populația pediatrică*

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

#### *Tratamentul esofagitei de reflux*

#### *Tratamentul simptomatic al dispepsiei și regurgitărilor acide în boala de reflux gastro-esofagian*

Dozele recomandate sunt după cum urmează:

| Vârstă  | Greutate | Doze                                                                                          |
|---------|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| ≥ 1 an  | 10–20 kg | 10 mg o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută până la 20 mg administrate o dată pe zi |
| ≥ 2 ani | > 20 kg  | 20 mg o dată pe zi. La nevoie, doza poate fi crescută până la 40 mg administrate o dată pe zi |

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

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

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

*Tratamentul ulcerului duodenal determinat de H. pylori*

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

Tratamentul trebuie supervizat de un medic specialist.

Dozele recomandate sunt după cum urmează:

| Greutate | Doze                                                                                                                                                                        |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 15–30 kg | În combinație cu două antibiotice: Sagalix 10 mg, amoxicilină 25 mg/kg corp și claritomicină 7,5 mg/kg corp administrate concomitent de două ori pe zi timp de o săptămână. |
| 31–40 kg | În combinație cu două antibiotice: Sagalix 20 mg, amoxicilină 750 mg și claritomicină 7,5 mg/kg corp administrate concomitent de două ori pe zi timp de o săptămână.        |
| > 40 kg  | În combinație cu două antibiotice: Sagalix 20 mg, amoxicilină 1 g și claritomicină 500 mg administrate concomitent de două ori pe zi timp de o săptămână.                   |

#### Populații speciale

##### *Insuficiență renală*

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

##### *Insuficiență hepatică*

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

##### *Vârstnici*

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

#### Mod de administrare

Se recomandă administrarea capsulelor de Sagalix dimineța, înghițite întregi cu jumătate de pahar cu apă. Capsulele nu trebuie mestecate sau zdrobite.

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

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

### **4.3 Contraindicații**

Hipersensibilitate la omeprazol, benzimidazol substituit sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1

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

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

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

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

Omeprazolul, la fel ca toate medicamentele care scad aciditatea, reduce absorbția vitaminei B12 (ciancobalamina) datorită hipo- sau aclorhidriei. Aceasta trebuie luată în considerare la pacienții cu depozite scăzute de vitamină sau cu factori de risc pentru absorbție redusă de vitamina B12 în cazul tratamentului îndelungat.

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

Hipomagneziemia severă a fost raportată la pacienții tratați cu medicamente inhibitoare ale pompei de protoni (IPP), cum este omeprazolul, timp de cel puțin trei luni și, în cele mai multe cazuri, timp de un an. Manifestări grave de hipomagnezie, precum oboseală, tetanie, delir, convulsii, amețeli și aritmie ventriculară pot să apară, dar ele pot debuta insidios și să fie trecute cu vederea. La cei mai afectați pacienți, hipomagneziemia s-a ameliorat după suplimentarea de magneziu și întreruperea tratamentului cu IPP.

Pentru pacienții la care este de așteptat un tratament prelungit sau care iau IPP cu digoxină sau medicamente care pot determina hipomagnezie (de ex., diuretice), profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să ia în considerare măsurarea concentrației de magneziu în sânge înainte de începerea tratamentului cu IPP și periodic în timpul tratamentului.

Inhibitorii pompei de protoni, mai ales dacă se utilizează în doze mari și pe perioade lungi (>1 an), pot crește ușor riscul de fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale, mai ales la vârstnici sau în prezența altor factori de risc recunoscuți. Studiile observaționale sugerează că inhibitorii pompei de protoni pot crește riscul global de fracturi cu 10–40%. O parte din această creștere poate fi cauzată de alți factori de risc. Pacienții cu risc de osteoporoză trebuie tratați în conformitate cu ghidurile clinice actuale și trebuie să aibă un aport adecvat de vitamina D și calciu.

*Lupus eritematos cutanat subacut (LECS)*

Inhibitorii de pompă de protoni sunt asociați cu cazuri foarte rare de LECS. Dacă apar leziuni, mai ales în zonele expuse la soare ale pielii și dacă acestea sunt însoțite de artralgie, pacientul trebuie să se adreseze imediat medicului, iar profesionistul în domeniul sănătății trebuie să ia în considerare oprirea administrării Sagalix. Apariția LECS după tratamentul anterior cu un inhibitor de pompă de protoni poate crește riscul de LECS în cazul utilizării altor inhibitori de pompă de protoni.

#### *Interferența cu testele de laborator*

Valorile crescute ale concentrației plasmatice a cromograninei A (CgA) pot interfera cu rezultatele investigațiilor pentru tumorile neuroendocrine. Pentru a evita această interferență, tratamentul cu omeprazol LPH trebuie întrerupt cu cel puțin 5 zile înainte de efectuarea măsurătorilor CgA (vezi pct. 5.1). *Dacă concentrațiile plasmatice de CgA și gastrină nu au revenit la valorile normale după măsurarea inițială, acestea trebuie repetate la 14 zile de la întreruperea tratamentului cu inhibitori de pompă de protoni.*

Tratamentul cu medicamente inhibitoare ale pompei de protoni poate conduce la o ușoară creștere a infecțiilor gastrointestinale precum *Salmonella* și *Campylobacter*, iar în cazul pacienților spitalizați, posibil și *Clostridium difficile* (vezi pct. 5.1).

La fel ca în cazul tuturor tratamentelor de lungă durată și în special când tratamentul depășește 1 an, pacienții trebuie monitorizați periodic.

#### Populația pediatrică

Unii copii cu boli cronice pot necesita tratament pe termen lung, deși nu este recomandat.

#### Sucroză:

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

#### Sodiu:

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

### **4.5 Interacțiuni cu alte produse medicinale sau alte forme de interacțiune**

#### Efectele ale omeprazolului asupra farmacocineticii altor substanțe active

##### Substanțe active cu absorbție dependentă de pH

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

##### *Nelfinavir, atazanavir*

Nivelurile plasmatice ale nelfinavirului și atazanavirului sunt scăzute în caz de administrare concomitentă cu omeprazol.

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu nelfinavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).

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

Administrarea concomitentă a omeprazolului cu atazanavir nu este recomandată (vezi pct. 4.4). Administrarea concomitentă a omeprazolului (40 mg pe zi) și atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg la voluntarii sănătoși a determinat o scădere cu 75% a expunerii la atazanavir. Creșterea dozei de atazanavir la 400 mg nu a compensat impactul omeprazolului asupra expunerii la atazanavir. Administrarea concomitentă a omeprazolului (20 mg pe zi) cu atazanavir 400mg/ritonavir 100 mg la voluntarii sănătoși a determinat o scădere cu aproximativ 30% a expunerii la atazanavir în comparație 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 crescut biodisponibilitatea digoxinei cu 10%. Toxicitatea digoxinei a fost rar raportată. Cu toate acestea, este necesară prudență atunci când se administrează omeprazol în doze mari la pacienții vârstnici. În acest caz, monitorizarea terapeutică a digoxinei trebuie sporită.

### *Clopidogrel*

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

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

### *Alte substanțe active*

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

### Substanțe active metabolizate de CYP2C19

Omeprazol este un inhibitor moderat al CYP2C19, enzima principală de metabolizare a omeprazolului. Astfel, poate fi redus metabolismul substanțelor active administrate concomitent care sunt de asemenea, metabolizate de CYP2C19, iar expunerea sistemică la aceste substanțe poate fi crescută.

Exemple de astfel de medicamente sunt R-warfarina și antagoniști ai vitaminei K, cilostazol, diazepam și fenitoină.

### *Cilostazol*

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

### *Fenitoină*

Este recomandată monitorizarea concentrației fenitoiniei plasmatice în timpul primelor două săptămâni după începerea tratamentului cu omeprazol și, în cazul în care se face o ajustare a dozei de fenitoină, monitorizarea și ajustarea dozei trebuie făcute la terminarea tratamentului cu omeprazol.

### Mecanism necunoscut

### *Saquinavir*

Administrarea concomitentă de omeprazol cu saquinavir/ritonavir a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice până la aproximativ 70% pentru saquinavir asociată cu tolerabilitate bună la pacienții infectați cu HIV.

### *Metotrexat*

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

### *Tacrolimus*

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

#### Efectele altor substanțe active asupra farmacocineticii omeprazolului

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

Deoarece omeprazolul este metabolizat de CYP2C19 și CYP3A4, substanțele active cunoscute că inhibă CYP2C19 sau CYP3A4 (cum ar fi claritromicina și voriconazol) poate duce la creșterea nivelului seric de omeprazol prin scăderea metabolizării omeprazolului.

Tratamentul concomitent cu voriconazol a dus la dublarea expunerii la omeprazol. Deoarece doze mari de omeprazol au fost bine tolerate, în general o ajustare a dozei de omeprazol nu este necesară. Cu toate acestea, ajustarea dozei trebuie luată în considerare la pacienții cu insuficiență hepatică severă și trebuie stabilit dacă este indicat tratamentul pe termen lung.

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

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

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

##### Sarcina

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

##### Alăptarea

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

##### Fertilitatea

Studiile la animale, cu amestec racemic de omeprazol, administrat pe cale orală, nu au indicat efecte asupra fertilității.

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

Este puțin probabil ca Sagalix să afecteze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pot să apară reacții adverse la medicament, precum amețeli și tulburări de vedere (vezi pct. 4.8). În cazul în care sunt afectați de acestea, pacienții nu trebuie să conducă sau să folosească utilaje.

#### **4.8 Reacții adverse**

##### Rezumatul profilului de siguranță

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

##### *Lista tabelară a reacțiilor adverse*

Următoarele reacții adverse au fost identificate sau suspectate în programele de studii clinice pentru omeprazol și după punerea pe piață. Niciuna dintre acestea nu este dependentă de doză. Reacțiile sunt clasificate în funcție de frecvență și sistemul de clasificare pe aparate, organe și sisteme (SOC).

Categoriile de frecvență sunt definite în funcție de următoarea convenție: Foarte frecvente ( $\geq 1/10$ ), Frecvente ( $\geq 1/100$  până la  $< 1/10$ ), mai puțin frecvente ( $\geq 1/1000$  până la  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10000$  până la  $< 1/1000$ ), Foarte rare ( $< 1/10000$ ), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

| <b>SOC/frecvență</b>                                    | <b>Reacție adversă</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 reacții anafilactice/șoc                                                |
| <b>Tulburări metabolice și de nutriție</b>              |                                                                                                                                       |
| Rare:                                                   | Hiponatremie                                                                                                                          |
| Cu frecvență necunoscută:                               | Hipomagnezemie; hipomagneziemia severă poate determina hipocalcemie. Hipomagneziemia poate fi asociată, de asemenea, cu hipokaliemie. |
| <b>Tulburări psihice</b>                                |                                                                                                                                       |
| Mai puțin frecvente:                                    | Insomnie                                                                                                                              |
| Rare:                                                   | Agitație, confuzie, depresie                                                                                                          |
| Foarte rare:                                            | Agresiune, halucinații                                                                                                                |
| <b>Tulburări ale sistemului nervos</b>                  |                                                                                                                                       |
| Frecvente:                                              | Cefalee                                                                                                                               |
| Mai puțin frecvente:                                    | Amețeli, parestezie, somnolență                                                                                                       |
| Rare:                                                   | Tulburări ale gustului                                                                                                                |
| <b>Tulburări oculare</b>                                |                                                                                                                                       |
| Rare:                                                   | Vedere încețoșată                                                                                                                     |
| <b>Tulburări acustice și vestibulare</b>                |                                                                                                                                       |
| Mai puțin frecvente:                                    | Vertij                                                                                                                                |
| <b>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</b> |                                                                                                                                       |
| Rare:                                                   | Bronhospasm                                                                                                                           |
| <b>Tulburări gastro-intestinale</b>                     |                                                                                                                                       |
| Frecvente:                                              | Durere abdominală, constipație, diaree, flatulență, greață/vărsături, polipii glandelor fundice (benign)                              |
| Rare:                                                   | Xerostomie, stomatită, candidoză gastro-intestinală                                                                                   |
| Cu frecvență necunoscută:                               | Colită microscopică                                                                                                                   |
| <b>Tulburări hepatobiliare</b>                          |                                                                                                                                       |
| Mai puțin frecvente:                                    | Creștere a valorilor serice ale enzimelor hepatice                                                                                    |
| Rare:                                                   | Hepatită cu sau fără icter                                                                                                            |
| Foarte rare:                                            | Insuficiență hepatică, encefalopatie la pacienții cu afecțiuni hepatice preexistente                                                  |
| <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 cutanat eritematos subacut (vezi pct. 4.4)                                                                                      |

| <b>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</b> |                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|
| Mai puțin frecvente:                                            | Fractură la nivelul șoldului, încheieturii mâinii sau coloanei vertebrale |
| Rare:                                                           | Artralgie, mialgie                                                        |
| Foarte rare:                                                    | Slăbiciune musculară                                                      |
| <b>Tulburări renale și ale căilor urinare</b>                   |                                                                           |
| Rare:                                                           | Nefrită interstițială                                                     |
| <b>Tulburări ale sistemului reproducător și sânului</b>         |                                                                           |
| Foarte rare:                                                    | Ginecomastie                                                              |
| <b>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</b> |                                                                           |
| Mai puțin frecvente:                                            | Stare generală de rău, edem periferic                                     |
| Rare:                                                           | Transpirație excesivă                                                     |

#### Populația pediatrică

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

Nu există date pe termen lung cu privire la efectele tratamentului cu omeprazol asupra pubertății și asupra creșterii.

#### Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1 București 011478- RO  
Tel: + 4 0757 117 259  
Fax: +4 0213 163 497  
e-mail: [adr@anm.ro](mailto:adr@anm.ro)

## **4.9 Supradozaj**

Există informații limitate disponibile cu privire la efectele de supradoze de omeprazol la om.

În literatura de specialitate, doze de până la 560 mg au fost descrise și, ocazional, au fost raportate doze unice care au ajuns până la 2400 mg omeprazol (120 de ori doza uzuală recomandată clinic). Au fost raportate greață, vărsături, amețeli, dureri abdominale, diaree și cefalee. De asemenea, în cazuri izolate au fost descrise apatie, depresie și confuzie.

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

## **5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE**

### **5.1 Proprietăți farmacodinamice**

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru afecțiunile provocate de aciditate, inhibitori ai pompei protonice, cod ATC: A02BC01

## Mecanismul de acțiune

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

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 acide gastrice*

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 ulceroase peptice. *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*, iar în cazul pacienților spitalizați, posibil și *Clostridium difficile*.

În timpul tratamentului cu medicamente antisecretoare, nivelul gastrinei serice crește, ca reacție la reducerea secreției acide. De asemenea, CgA crește datorită reducerii secreției gastrice acide. Valorile mari de CgA pot interfera cu investigațiile pentru tumori neuroendocrine. În literatura de specialitate se indică faptul că tratamentul cu inhibitorii pompei de protoni trebuie oprit cu cel cu 5 zile și până la două săptămâni înainte de măsurarea CgA. Acest lucru pentru a permite ca nivelele fals crescute ale CgA, ca urmare a tratamentului cu IPP, să revină la valorile normale.

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

### Populația pediatrică

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 și 24 de 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 nicio informație pentru copiii cu vârsta sub 4 ani.

## **5.2 Proprietăți farmacocinetice**

### Absorbție

Omeprazolul și omeprazolul sub formă de sare de magneziu sunt instabile în mediu acid, de aceea se administrează oral sub formă de granule cu înveliș gastrorezistent, în capsule sau comprimate. Absorbția omeprazolului este rapidă, iar concentrația plasmatică maximă se atinge după aproximativ 1–2 ore de la administrare. Absorbția omeprazolului are loc în intestinul subțire și este completă de obicei în 3–6 ore. Ingestia simultană de alimente nu influențează biodisponibilitatea. Disponibilitatea sistemică (biodisponibilitatea) a omeprazolului după o doză unică este de aproximativ 40%. După administrări repetate o dată pe zi, biodisponibilitatea crește până la aproximativ 60%.

### Distribuție

Volumul aparent de distribuție la subiecți sănătoși este de aproximativ 0,3 l/kg greutate corporală. Omeprazolul se leagă de proteinele plasmatice în proporție de 97%.

### Biotransformare

Omeprazolul este complet metabolizat prin sistemul citocromului P450 (CYP). Cea mai mare parte a metabolizării sale este dependentă de expresia polimorfismului CYP2C19, responsabil pentru formarea hidroxioimeprazolului, ce constituie metabolitul principal din plasmă. Partea rămasă este dependentă de o altă izoenzimă specifică, CYP3A4, responsabilă pentru formarea de omeprazol sulfonă. Ca 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.

### 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 administrată oral se excretă sub formă de metaboliți în urină, restul în fecale, în principal prin secreție biliară.

### Linearitate/non-linearitate

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

### Populații speciale

#### *Insuficiență hepatică*

Metabolizarea omeprazolului la pacienții cu disfuncție hepatică este afectată, ducând la o creștere a 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).

#### *Populația pediatrică*

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 H<sub>2</sub>, cu inhibitori ai pompei de protoni și după fundectomie parțială. Astfel, aceste modificări nu sunt efectul direct al vreunei substanțe active în sine.

## **6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE**

### **6.1 Lista excipienților**

#### Conținutul capsulelor:

Sfere de zahăr (alcătuite din amidon de porumb și sucroză)

Hidroxid de magneziu

Amidon de porumb

Fosfat disodic

Hipromeloză 6cP

Laurilsulfat de sodiu

Manitol (E421)

Amidonglicolat de sodiu

Talc

Dioxid de titan (E171)

Macrogol

Polisorbat 80

Copolimer acid metacrilic acrilat de etil (1:1)

#### Compoziția capsulei gelatinoase dure

##### 10 mg:

Albastru brilliant FCF (E133)

Oxid galben de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

##### 20 mg:

Indigotină (E132)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

##### 40mg:

Oxid negru de fer (E172)

Dioxid de titan (E171)

Gelatină

### **6.2 Incompatibilități**

Nu este cazul.

### **6.3 Perioadă de valabilitate**

2 ani

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

Blister din PVC-PE-PVdC/Al: A se depozita la temperaturi mai mici de 25°C; a se depozita în ambalajul original pentru protecție împotriva umezelii.

Flacoane din PEÎD: Acest produs medicinal nu necesită condiții speciale de păstrare în ceea ce privește temperatura; păstrați flaconul bine închis pentru protecție împotriva umezelii.

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

Capsulele dure gastrorezistente de Sagalix 10 mg sunt ambalate în:

- Blister din PVC-PE-PVdC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90 și 100 de capsule gastrorezistente.

- Flacon alb din PEID cu silicagel desicant inclus în capacul cu filet din polipropilenă: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 și 250 de capsule gastrorezistente.

Capsulele dure gastrorezistente de Sagalix 20 mg sunt ambalate în:

- Blister din PVC-PE-PVdC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90 și 100 de capsule gastrorezistente.

- Flacon alb din HD PEID PE cu silicagel desicant inclus în capacul cu filet din polipropilenă: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105, 120 și 250 de capsule gastrorezistente.

Capsulele dure gastrorezistente de Sagalix 40 mg sunt ambalate în:

- Blister din PVC-PE-PVdC/Al: 7, 14, 15, 28, 30, 35, 42, 50, 56, 60, 90 și 100 de capsule gastrorezistente.

- Flacon alb din PEID cu silicagel desicant inclus în capacul cu filet din polipropilenă: 7, 14, 15, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 105 și 120 de capsule gastrorezistente.

Nu toate dimensiunile de ambalaj sunt marcate.

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

Orice medicament neutilizat sau deșeuri trebuie să fie eliminate în conformitate cu cerințele locale.

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

Laboratorios Liconsa, S.A  
Calle Dulcinea s/n  
28805 - Alcalá de Henares (Madrid)  
Spania

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

14220/2021/01-24

14221/2021/01-24

14222/2021/01-25

## **9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI/REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI**

Data primei autorizări: Decembrie 2021

## **10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI**

Decembrie 2021