

1. Nome do medicamento

Gastro-resistant Omeprazole Capsules BP 20mg

2. Composição qualitativa e quantitativa

Omeprazol 20 mg

Excipientes: Ver secção 6.1.

3. Forma farmacêutica

Cápsulas

Paletts brancas preenchidas em cápsula de gelatina dura do tamanho "2" com tampa transparente de cor rosa e corpo de cor transparente.

4. Informações clínicas

4.1 Indicações terapêuticas

Omeprazol é indicado em:

Adultos

- Tratamento de úlceras duodenais
- Prevenção de recidiva de úlceras duodenais
- Tratamento de úlceras gástricas
- Prevenção de recidiva de úlceras gástricas
- Em combinação com antibióticos apropriados, erradicação do *Helicobacter pylori* (H. pylori) na úlcera péptica
- Tratamento de úlceras gástricas e duodenais associadas a AINEs
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas a AINEs em pacientes em risco
- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento a longo prazo de pacientes com esofagite de refluxo curada
- Tratamento da doença do refluxo gastroesofágico sintomática
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison

População pediátrica

Crianças com mais de 1 ano de idade e \geq 10 kg

- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento sintomático de azia e regurgitação ácida na doença do refluxo gastroesofágico

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos

Em combinação com antibióticos no tratamento de úlcera duodenal causada por *H. pylori*

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Tratamento de úlceras duodenais

A dose recomendada em pacientes com úlcera duodenal activa é Omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Na maioria dos pacientes, a cura ocorre dentro de duas semanas. Para aqueles pacientes que podem não estar totalmente curados após o curso inicial, a cura geralmente ocorre durante mais duas semanas de tratamento. Em pacientes com úlcera duodenal pouco responsiva, omeprazol 40 mg uma vez ao dia é recomendado e a cura é geralmente alcançada dentro de quatro semanas.

Prevenção da recidiva de úlceras duodenais

Para a prevenção da recidiva da úlcera duodenal em pacientes *H. pylori* negativos ou quando a erradicação do *H. pylori* não é possível, a dose recomendada é Omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Em alguns pacientes, uma dose diária de 10 mg pode ser suficiente. Em caso de falha terapêutica, a dose pode ser aumentada para 40 mg.

Tratamento de úlceras gástricas

A dose recomendada é Omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Na maioria dos pacientes, a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para aqueles pacientes que podem não estar totalmente curados após o curso inicial, a cura geralmente ocorre durante um período de

tratamento adicional de quatro semanas. Em pacientes com úlcera gástrica pouco responsiva, omeprazol 40 mg uma vez ao dia é recomendado e a cura geralmente é alcançada em oito semanas.

Prevenção da recaída de úlceras gástricas

Para a prevenção de recidiva em pacientes com úlcera gástrica pouco responsiva, a dose recomendada é de Omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para Omeprazol 40 mg uma vez ao dia.

Erradicação do *H. pylori* na úlcera péptica

Para a erradicação do *H. pylori*, a seleção de antibióticos deve considerar a tolerância ao medicamento de cada paciente e deve ser realizada de acordo com os padrões de resistência nacionais, regionais e locais e as diretrizes de tratamento.

Omeprazol 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1.000 mg, cada duas vezes ao dia por uma semana, ou

Omeprazol 20 mg + claritromicina 250 mg (alternativamente 500 mg) + metronidazol 400 mg (ou 500 mg ou tinidazol 500 mg), cada duas vezes ao dia por uma semana ou

Omeprazol 40 mg (correspondente a 2 cápsulas de Omeprazol 20 mg) uma vez ao dia com amoxicilina 500 mg e metronidazol 400 mg (ou 500 mg ou tinidazol 500 mg), ambos três vezes ao dia durante uma semana.

Em cada regime, se o paciente ainda for *H. pylori* positivo, a terapia pode ser repetida.

Tratamento de úlceras gástricas e duodenais associadas a AINEs

Para o tratamento de úlceras gástricas e duodenais associadas a AINEs, a dose recomendada é Omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Na maioria dos pacientes, a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para aqueles pacientes que podem não estar

totalmente curados após o curso inicial, a cura geralmente ocorre durante um período de tratamento adicional de quatro semanas.

Prevenção de úlceras gástricas e duodenais associadas a AINEs em pacientes de risco
Para a prevenção de úlceras gástricas ou duodenais associadas a AINEs em pacientes de risco (idade > 60 anos, história prévia de úlcera gástrica e duodenal, história prévia de sangramento GI superior) a dose recomendada é Omeprazol 20 mg uma vez ao dia.

Tratamento da esofagite de refluxo

A dose recomendada é Omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Na maioria dos pacientes, a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para aqueles pacientes que podem não estar totalmente curados após o curso inicial, a cura geralmente ocorre durante um período de tratamento adicional de quatro semanas.

Em pacientes com esofagite grave, omeprazol 40 mg uma vez ao dia é recomendado e a cura é geralmente alcançada dentro de oito semanas.

Manejo a longo prazo de pacientes com esofagite de refluxo curada

Para o tratamento a longo prazo de pacientes com esofagite de refluxo curada, a dose recomendada é Omeprazol 10 mg uma vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 20-40 mg uma vez ao dia.

Tratamento da doença do refluxo gastroesofágico sintomática

A dose recomendada é Omeprazol 20 mg por dia. Os pacientes podem responder adequadamente a 10 mg por dia e, portanto, o ajuste individual da dose deve ser considerado.

Se o controle dos sintomas não for alcançado após quatro semanas de tratamento com Omeprazol 20 mg por dia, recomenda-se investigação adicional.

Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison

Em pacientes com síndrome de *Zollinger-Ellison*, a dose deve ser ajustada individualmente e o tratamento continuado enquanto houver indicação clínica. A dose inicial recomendada é de Omeprazol 60 mg por dia. Todos os pacientes com doença grave e resposta inadequada a outras terapias foram efectivamente controlados e mais de 90% dos pacientes mantidos em doses diárias de Omeprazol 20-120 mg. Quando a dose exceder 80 mg de Omeprazol ao dia, a dose deve ser dividida e administrada duas vezes ao dia.

População pediátrica

Crianças com mais de 1 ano de idade e ≥ 10 kg

Tratamento da esofagite de refluxo

Tratamento sintomático da azia e regurgitação ácida na doença do refluxo gastroesofágico

As recomendações de posologia são as seguintes:

Idade	Peso	Posologia
≥ 1 ano de idade	10-20kg	10 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para 20 mg uma vez ao dia, se necessário
≥ 2 anos de idade	> 20kg	20 mg uma vez ao dia. A dose pode ser aumentada para 40 mg uma vez ao dia, se necessário

Esofagite de refluxo: O tempo de tratamento é de 4-8 semanas.

Tratamento sintomático da azia e regurgitação ácida na doença do refluxo gastroesofágico: O tempo de tratamento é de 2 a 4 semanas. Se o controle dos sintomas não for alcançado após 2 a 4 semanas, o paciente deve ser investigado mais detalhadamente.

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos

Tratamento da úlcera duodenal causada por *H. pylori*

Ao seleccionar a terapia de combinação apropriada, deve-se considerar as orientações oficiais nacionais, regionais e locais sobre resistência bacteriana, duração do tratamento

(mais comumente 7 dias, mas às vezes até 14 dias) e uso apropriado de agentes antibacterianos.

O tratamento deve ser supervisionado por um especialista.

As recomendações de posologia são as seguintes:

Peso	Posologia
15-30kg	Combinação com dois antibióticos: Omeprazol 10 mg, amoxicilina 25 mg/kg de peso corporal e claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal são administrados juntos duas vezes ao dia durante uma semana.
31-40kg	Combinação com dois antibióticos: Omeprazol 20 mg, amoxicilina 750 mg e claritromicina 7,5 mg/kg de peso corporal são administrados duas vezes ao dia durante uma semana.
> 40kg	Combinação com dois antibióticos: Omeprazol 20 mg, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg são administrados duas vezes ao dia durante uma semana.

População especial

Insuficiência renal

O ajuste da dose não é necessário em doentes com insuficiência renal (ver secção 5.2).

Insuficiência hepática

Em doentes com insuficiência hepática, uma dose diária de 10-20 mg pode ser suficiente (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessário ajuste de dose em idosos (ver secção 5.2).

Método de administração

Recomenda-se tomar cápsulas de Omeprazol de manhã, engolidas inteiras com meio copo de água. As cápsulas não devem ser mastigadas ou esmagadas.

Para pacientes com dificuldades de deglutição e para crianças que podem beber ou engolir alimentos semi-sólidos

Os pacientes podem abrir a cápsula e engolir o conteúdo com meio copo de água ou após misturar o conteúdo em um líquido levemente ácido, por exemplo, suco de frutas ou compota de maçã, ou em água não gaseificada. Os pacientes devem ser avisados de que a dispersão deve ser tomada imediatamente (ou dentro de 30 minutos).

Alternativamente, os pacientes podem sugar a cápsula e engolir os *pellets* com meio copo de água. Os *pellets* com revestimento entérico não devem ser mastigados.

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à(s) substância(s) activa(s), benzimidazóis substituídos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Omeprazol tal como outros inibidores da bomba de prótons (IBP) não deve ser utilizado concomitantemente com nelfinavir (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de uso

Na presença de qualquer sintoma de alarme (por exemplo, perda de peso não intencional significativa, vômitos recorrentes, disfagia, hematêmese ou melena) e quando há suspeita ou presença de úlcera gástrica, a malignidade deve ser excluída, pois o tratamento pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico.

A coadministração de atazanavir com inibidores da bomba de prótons não é recomendada (ver secção 4.5). Se a combinação de atazanavir com um inibidor da bomba de prótons for considerada inevitável, recomenda-se monitoramento clínico rigoroso (por exemplo, carga viral) em combinação com um aumento na dose de

atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; omeprazol 20 mg não deve ser excedido.

Omeprazol, como todos os medicamentos bloqueadores de ácido, pode reduzir a absorção de vitamina B12 (cianocobalamina) devido a hipo ou acloridria. Isso deve ser considerado em pacientes com estoques corporais reduzidos ou factores de risco para absorção reduzida de vitamina B12 em terapia de longo prazo.

Omeprazol é um inibidor do CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com omeprazol, deve ser considerado o potencial de interações com medicamentos metabolizados através do CYP2C19. É observada uma interação entre o clopidogrel e o omeprazol (ver secção 4.5). A relevância clínica desta interação é incerta. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol e clopidogrel deve ser desencorajado.

Hipomagnesemia

Hipomagnesemia grave foi relatada em pacientes tratados com inibidores da bomba de prótons (IBPs) como omeprazol por pelo menos três meses e, na maioria dos casos, por um ano. Podem ocorrer manifestações graves de hipomagnesemia, como fadiga, tetania, delírio, convulsões, tonturas e arritmia ventricular, mas podem começar de forma insidiosa e passar despercebidas. Na maioria dos pacientes afectados, a hipomagnesemia melhorou após a reposição de magnésio e descontinuação do IBP.

Para pacientes com expectativa de tratamento prolongado ou que tomam IBPs com digoxina ou medicamentos que podem causar hipomagnesemia (por exemplo, diuréticos), os profissionais de saúde devem considerar medir os níveis de magnésio antes de iniciar o tratamento com IBP e periodicamente durante o tratamento.

Risco de fraturas do quadril, punho e coluna

Os inibidores da bomba de prótons, especialmente se usados em altas doses e por longos períodos (> 1 ano), podem aumentar modestamente o risco de fratura de quadril, punho e coluna, predominantemente em idosos ou na presença de outros factores de

risco reconhecidos. Estudos observacionais sugerem que os inibidores da bomba de prótons podem aumentar o risco geral de fratura em 10-40%. Parte desse aumento pode ser devido a outros factores de risco.

Pacientes com risco de osteoporose devem receber cuidados de acordo com as diretrizes clínicas atuais e devem ter uma ingestão adequada de vitamina D e cálcio.

Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)

Os inibidores da bomba de prótons estão associados a casos muito infrequentes de LECS. Se ocorrerem lesões, especialmente em áreas da pele expostas ao sol, e se acompanhadas de artralgia, o paciente deve procurar ajuda médica imediatamente e o profissional de saúde deve considerar a interrupção do Omeprazol. SCLE após tratamento prévio com um inibidor da bomba de prótons pode aumentar o risco de SCLE com outros inibidores da bomba de prótons.

Interferência com exames laboratoriais

O aumento do nível de cromogranina A (CgA) pode interferir nas investigações de tumores neuroendócrinos. Para evitar esta interferência, o tratamento com Omeprazol deve ser interrompido pelo menos 5 dias antes das medições de CgA (ver secção 5.1). Se os níveis de CgA e gastrina não retornarem ao intervalo de referência após a medição inicial, as medições devem ser repetidas 14 dias após a interrupção do tratamento com inibidor da bomba de prótons.

Algumas crianças com doenças crônicas podem

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos do omeprazol na farmacocinética de outras substâncias activas

Substâncias activas com absorção dependente do pH

A diminuição da acidez intragástrica durante o tratamento com omeprazol pode aumentar ou diminuir a absorção de substâncias activas com absorção dependente do pH gástrico.

Nelfinavir, atazanavir

Os níveis plasmáticos de nelfinavir e atazanavir diminuem em caso de coadministração com omeprazol.

A administração concomitante de omeprazol com nelfinavir é contraindicada (ver secção 4.3).

A coadministração de omeprazol (40 mg uma vez ao dia) reduziu a exposição média ao nelfinavir em ca. 40% e a exposição média do metabólito farmacologicamente activo M8 foi reduzida em ca. 75-90%. A interação também pode envolver a inibição do CYP2C19.

A administração concomitante de omeprazol com atazanavir não é recomendada (ver secção 4.4).

A administração concomitante de omeprazol (40 mg uma vez por dia) e atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou numa diminuição de 75% da exposição ao atazanavir. O aumento da dose de atazanavir para 400 mg não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A coadministração de omeprazol (20 mg uma vez ao dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a voluntários saudáveis resultou em uma diminuição de aproximadamente 30% na exposição ao atazanavir em comparação com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez ao dia.

Digoxina

O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg por dia) e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade da digoxina em 10%. A toxicidade da digoxina foi raramente relatada. No entanto, deve-se ter cautela quando o omeprazol é administrado em altas doses em pacientes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve ser então reforçada.

Clopidogrel

Os resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (PD) entre clopidogrel (dose de ataque de 300 mg/dose de manutenção diária de 75 mg) e omeprazol (80 mg por via oral diariamente), resultando em uma exposição diminuída ao metabólito activo de clopidogrel em uma média de 46% e uma inibição máxima diminuída da agregação plaquetária (induzida por ADP) em uma média de 16%.

Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas de uma interação PK/PD do omeprazol em termos de eventos cardiovasculares maiores foram relatados em estudos observacionais e clínicos. Como precaução, a utilização concomitante de omeprazol e clopidogrel deve ser desencorajada (ver secção 4.4).

Outras substâncias activas

A absorção de posaconazol, erlotinibe, cetoconazol e itraconazol é significativamente reduzida e, portanto, a eficácia clínica pode ser prejudicada. Para posaconazol e erlotinibe, o uso concomitante deve ser evitado.

Substâncias activas metabolizadas pelo CYP2C19

Omeprazol é um inibidor moderado do CYP2C19, a principal enzima metabolizadora do omeprazol. Assim, o metabolismo de substâncias activas concomitantes também metabolizadas pelo CYP2C19 pode ser diminuído e a exposição sistêmica a essas substâncias aumentada. Exemplos de tais drogas são a R-varfarina e outros antagonistas da vitamina K, cilostazol, diazepam e fenitoína.

Cilostazol

O omeprazol, administrado em doses de 40 mg a indivíduos saudáveis em um estudo cruzado, aumentou a C_{max} e a AUC do cilostazol em 18% e 26%, respectivamente, e um de seus metabólitos activos em 29% e 69%, respectivamente.

Fenitoína

Recomenda-se a monitorização da concentração plasmática de fenitoína durante as primeiras duas semanas após o início do tratamento com omeprazol e, se for feito um ajuste da dose de fenitoína, deve ocorrer monitorização e um novo ajuste da dose após o término do tratamento com omeprazol.

Mecanismo desconhecido

Saquinavir

A administração concomitante de omeprazol com saquinavir/ritonavir resultou em aumento dos níveis plasmáticos de até aproximadamente 70% para saquinavir associado a boa tolerabilidade em pacientes infectados pelo HIV.

Tacrolimus

Foi relatado que a administração concomitante de omeprazol aumenta os níveis séricos de tacrolimus. Deve ser realizada uma monitorização reforçada das concentrações de tacrolimus, bem como da função renal (depuração da creatinina), e a dosagem de tacrolimus ajustada, se necessário.

Metotrexato

Quando administrado em conjunto com inibidores da bomba de prótons, os níveis de metotrexato foram relatados para aumentar em alguns pacientes. Na administração de altas doses de metotrexato, pode ser necessário considerar a suspensão temporária do omeprazol.

Efeitos de outras substâncias activas na farmacocinética do omeprazol

Inibidores CYP2C19 e/ou CYP3A4

Uma vez que o omeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4, as substâncias activas conhecidas por inibirem o CYP2C19 ou CYP3A4 (como a claritromicina e o

voriconazol) podem levar ao aumento dos níveis séricos de omeprazol, diminuindo a taxa de metabolismo do omeprazol. O tratamento concomitante com voriconazol resultou em mais que o dobro da exposição ao omeprazol. Como altas doses de omeprazol foram bem toleradas, o ajuste da dose de omeprazol geralmente não é necessário. No entanto, o ajuste da dose deve ser considerado em pacientes com insuficiência hepática grave e se o tratamento a longo prazo for indicado.

Indutores de CYP2C19 e/ou CYP3A4

Substâncias activas conhecidas por induzir CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (como rifampicina e erva de São João) podem levar à diminuição dos níveis séricos de omeprazol aumentando a taxa de metabolismo do omeprazol.

4.6 Fertilidade, gravidez e lactação

Gravidez

Os resultados de três estudos epidemiológicos prospectivos (mais de 1.000 desfechos expostos) não indicam efeitos adversos do omeprazol na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. Omeprazol pode ser usado durante a gravidez.

Amamentação

Omeprazol é excretado no leite materno, mas não é provável que influencie a criança quando doses terapêuticas são usadas.

Fertilidade

Estudos em animais com a mistura racêmica de omeprazol, administrado por via oral, não indicam efeitos em relação à fertilidade.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não é provável que o omeprazol afecte a capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Podem ocorrer reacções adversas ao medicamento, tais como tonturas e distúrbios

visuais (ver secção 4.8). Se afectados, os pacientes não devem dirigir ou operar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Os efeitos secundários mais frequentes (1-10% dos doentes) são dores de cabeça, dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência e náuseas/vómitos.

Lista tabulada de reacções adversas

As seguintes reacções adversas medicamentosas foram identificadas ou suspeitas no programa de ensaios clínicos para omeprazol e pós-comercialização. Nenhum foi relacionado com a dose.

As reacções adversas listadas abaixo são classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistema de Órgãos (SOC). As categorias de frequência são definidas de acordo com a seguinte convenção: Muito comum ($\geq 1/10$), Comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), Incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), Muito raros ($< 1/10.000$), Desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

SOC/frequência	Reacção adversa
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Raro	Leucopenia, trombocitopenia
Muito raro:	Agranulocitose, pancitopenia
Distúrbios do sistema imunológico	
Raro	Reacções de hipersensibilidade e. febre, angioedema e reacção anafilática/choque
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Raro	Hiponatremia
Não conhecido:	Hipomagnesemia; hipomagnesemia grave pode resultar em hipocalcemia. A hipomagnesemia também pode estar associada à hipocalemia.
Distúrbios psiquiátricos	
Incomum:	Insônia

Raro	Agitação, confusão, depressão
Muito raro	Agressão, alucinações
Distúrbios do sistema nervoso	
Comum:	Dor de cabeça
Incomum:	Tonturas, parestesia, sonolência
Raro	Perturbação do paladar
Distúrbios oculares	
Raro	Visão embaçada
Distúrbios do ouvido e labirinto	
Incomum:	Vertigem
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Raro	Broncoespasmo
Problemas gastrointestinais	
Comum:	Dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência, náuseas/vômitos, pólipos das glândulas fúndicas (benignos)
Raro	Boca seca, estomatite, candidíase gastrointestinal
Não conhecido:	Colite microscópica
Distúrbios hepatobiliares	
Incomum:	Aumento das enzimas hepáticas
Raro	Hepatite com ou sem icterícia
Muito raro:	Insuficiência hepática, encefalopatia em pacientes com doença hepática pré-existente
Distúrbios da pele e tecido subcutâneo	
Incomum:	Dermatite, prurido, erupção cutânea, urticária
Raro	Alopecia, fotossensibilidade
Muito raro:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET)
Não conhecido:	Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (ver secção 4.4).
Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo	
Incomum:	Fratura da anca, punho ou coluna (ver secção 4.4).
Raro	Artralgia, mialgia
Muito raro:	Fraqueza muscular
Distúrbios renais e urinários	
Raro	Nefrite intersticial
Distúrbios do sistema reprodutor e da mama	
Muito raro:	Ginecomastia
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Incomum:	Mal-estar, edema periférico
Raro	Aumento da transpiração

População pediátrica

A segurança do omeprazol foi avaliada em um total de 310 crianças de 0 a 16 anos com doença relacionada ao ácido. Existem dados de segurança a longo prazo limitados de 46 crianças que receberam terapia de manutenção com omeprazol durante um estudo clínico para esofagite erosiva grave por até 749 dias. O perfil de eventos adversos foi geralmente o mesmo para adultos em tratamento de curto e longo prazo. Não há dados de longo prazo sobre os efeitos do tratamento com omeprazol na puberdade e crescimento.

Notificação de suspeitas de reacções adversas

A notificação de suspeitas de reacções adversas após a autorização do medicamento é importante. Permite a monitorização contínua da relação benefício/risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reacções adversas através do website do Yellow Card Scheme www.mhra.gov.uk/yellowcard ou procurem MHRA Yellow Card no Google Play ou Apple App Store.

4.9 Sobredosagem

A informação disponível sobre os efeitos de sobredosagens de omeprazol em humanos é limitada. Na literatura, foram descritas doses de até 560 mg, e relatos ocasionais foram recebidos quando doses orais únicas atingiram até 2.400 mg de omeprazol (120 vezes a dose clínica usualmente recomendada). Náuseas, vômitos, tontura, dor abdominal, diarreia e dor de cabeça foram relatados. Também apatia, depressão e confusão foram descritos em casos únicos.

Os sintomas descritos foram transitórios e nenhum resultado grave foi relatado. A taxa de eliminação permaneceu inalterada (cinética de primeira ordem) com doses aumentadas. O tratamento, se necessário, é sintomático.

5. Propriedades farmacológicas

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Medicamentos para distúrbios relacionados ao ácido, inibidores da bomba de prótons, código ATC: **A02BC01**

Mecanismo de acção

Omeprazol, uma mistura racêmica de dois enantiômeros, reduz a secreção de ácido gástrico através de um mecanismo de acção altamente direcionado. É um inibidor específico da bomba de ácido na célula parietal. É de acção rápida e proporciona controle através da inibição reversível da secreção de ácido gástrico com uma dose diária.

Omeprazol é uma base fraca e é concentrado e convertido na forma activa no ambiente altamente ácido dos canalículos intracelulares dentro da célula parietal, onde inibe a enzima H⁺K⁺-ATPase - a bomba ácida. Este efeito no passo final do processo de formação do ácido gástrico é dose-dependente e proporciona uma inibição altamente eficaz tanto da secreção ácida basal como da secreção ácida estimulada, independentemente do estímulo.

Efeitos farmacodinâmicos

Todos os efeitos farmacodinâmicos observados podem ser explicados pelo efeito do omeprazol na secreção ácida.

Efeito sobre a secreção de ácido gástrico

A administração oral de omeprazol uma vez ao dia proporciona uma inibição rápida e eficaz da secreção ácida gástrica diurna e noturna com efeito máximo sendo alcançado dentro de 4 dias de tratamento. Com omeprazol 20 mg, uma diminuição média de pelo menos 80% na acidez intragástrica de 24 horas é então mantida em pacientes com úlcera duodenal, com a diminuição média no pico de produção de ácido após estimulação com pentagastrina sendo de cerca de 70% 24 horas após a administração.

A dosagem oral de 20 mg de omeprazol mantém um pH intragástrico ≥ 3 por um tempo médio de 17 horas do período de 24 horas em pacientes com úlcera duodenal.

Como consequência da redução da secreção ácida e da acidez intragástrica, o omeprazol dose-dependente reduz/normaliza a exposição ácida do esôfago em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

A inibição da secreção ácida está relacionada à área sob a curva de concentração plasmática-tempo (AUC) do omeprazol e não à concentração plasmática real em um determinado momento.

Não foi observada taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol.

Efeito sobre *H. pylori*

O *H. pylori* está associado à úlcera péptica, incluindo úlcera gástrica e duodenal. *H. pylori* é um factor importante no desenvolvimento de gastrite. *H. pylori* juntamente com o ácido gástrico são os principais factores no desenvolvimento da úlcera péptica. *H. pylori* é um factor importante no desenvolvimento de gastrite atrófica que está associada a um risco aumentado de desenvolver câncer gástrico.

A erradicação do *H. pylori* com omeprazol e antimicrobianos está associada a altas taxas de cicatrização e remissão a longo prazo de úlceras pépticas.

As terapias duplas foram testadas e consideradas menos eficazes do que as terapias triplas. Eles podem, no entanto, ser considerados nos casos em que a hipersensibilidade conhecida impede o uso de qualquer combinação tripla.

Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento a longo prazo, cistos glandulares gástricos foram relatados em uma frequência um pouco maior. Estas alterações são uma consequência fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis.

A diminuição da acidez gástrica devido a qualquer meio, incluindo inibidores da bomba de prótons, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com medicamentos redutores de ácido pode levar a um risco ligeiramente aumentado de infecções gastrointestinais, como *Salmonella* e *Campylobacter* e, em pacientes hospitalizados, possivelmente também *Clostridium difficile*.

Durante o tratamento com medicamentos anti-secretores, a gastrina sérica aumenta em resposta à diminuição da secreção ácida. A CgA também aumenta devido à diminuição da acidez gástrica. O aumento do nível de CgA pode interferir nas investigações de tumores neuroendócrinos.

As evidências publicadas disponíveis sugerem que os inibidores da bomba de prótons devem ser descontinuados entre 5 dias e 2 semanas antes das medições de CgA. Isso é para permitir que os níveis de CgA que podem estar falsamente elevados após o tratamento com IBP retornem ao intervalo de referência.

Um número aumentado de células ECL, possivelmente relacionado com o aumento dos níveis séricos de gastrina, foi observado em alguns pacientes (crianças e adultos) durante o tratamento de longo prazo com omeprazol. Os achados são considerados sem significado clínico.

População pediátrica

Em um estudo não controlado em crianças (1 a 16 anos de idade) com esofagite de refluxo grave, omeprazol em doses de 0,7 a 1,4 mg/kg melhorou o nível de esofagite em 90% dos casos e reduziu significativamente os sintomas de refluxo. Em um estudo

simples-cego, crianças de 0 a 24 meses com doença do refluxo gastroesofágico diagnosticada clinicamente foram tratadas com 0,5, 1,0 ou 1,5 mg de omeprazol/kg. A frequência de episódios de vômito/regurgitação diminuiu 50% após 8 semanas de tratamento, independentemente da dose.

Erradicação do *H. pylori* em crianças

Um estudo clínico randomizado, duplo-cego (estudo Hélot) concluiu que o omeprazol em combinação com dois antibióticos (amoxicilina e claritromicina) foi seguro e eficaz no tratamento da infecção por *H. pylori* em crianças de 4 anos ou mais com gastrite: *H. pylori* taxa de erradicação: 74,2% (23/31 pacientes) com omeprazol + amoxicilina + claritromicina versus 9,4% (3/32 pacientes) com amoxicilina + claritromicina. No entanto, não houve evidência de qualquer benefício clínico em relação aos sintomas dispépticos. Este estudo não suporta nenhuma informação para crianças com idade inferior a 4 anos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

Omeprazol e omeprazol magnésio são ácidos lábeis e, portanto, são administrados oralmente como grânulos com revestimento entérico em cápsulas ou comprimidos. A absorção do omeprazol é rápida, com pico dos níveis plasmáticos ocorrendo aproximadamente 1-2 horas após a dose. A absorção do omeprazol ocorre no intestino delgado e geralmente é completada em 3-6 horas. A ingestão concomitante de alimentos não tem influência na biodisponibilidade. A disponibilidade sistêmica (biodisponibilidade) de uma dose oral única de omeprazol é de aproximadamente 40%. Após administração repetida uma vez ao dia, a biodisponibilidade aumenta para cerca de 60%.

Distribuição

O volume aparente de distribuição em indivíduos saudáveis é de aproximadamente 0,3 l/kg de peso corporal.

Omeprazol é 97% ligado às proteínas plasmáticas.

Biotransformação

O omeprazol é completamente metabolizado pelo sistema citocromo P450 (CYP). A maior parte do seu metabolismo é dependente do CYP2C19 expresso polimorficamente, responsável pela formação do hidroxioimeprazol, o principal metabólito no plasma. A parte restante é dependente de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação da omeprazol sulfona. Como consequência da alta afinidade do omeprazol pelo CYP2C19, existe um potencial para inibição competitiva e interações medicamentosas metabólicas com outros substratos do CYP2C19. No entanto, devido à baixa afinidade pelo CYP3A4, o omeprazol não tem potencial para inibir o metabolismo de outros substratos do CYP3A4. Além disso, o omeprazol não possui efeito inibitório sobre as principais enzimas CYP.

Aproximadamente 3% da população caucasiana e 15-20% das populações asiáticas não possuem uma enzima CYP2C19 funcional e são chamados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos, o metabolismo do omeprazol é provavelmente catalisado principalmente pelo CYP3A4. Após administração repetida uma vez ao dia de 20 mg de omeprazol, a AUC média foi 5 a 10 vezes maior em metabolizadores fracos do que em indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). As concentrações plasmáticas máximas médias também foram maiores, de 3 a 5 vezes. Esses achados não têm implicações para a posologia do omeprazol.

Eliminação

A meia-vida de eliminação plasmática do omeprazol é geralmente menor que uma hora, tanto após administração oral única quanto repetida uma vez ao dia. Omeprazol é completamente eliminado do plasma entre as doses sem tendência para acúmulo durante a administração uma vez ao dia. Quase 80% de uma dose oral de omeprazol é excretada como metabólitos na urina, o restante nas fezes, originando-se principalmente da secreção biliar.

Linearidade/não linearidade

A AUC do omeprazol aumenta com a administração repetida. Este aumento é dependente da dose e resulta em uma relação dose-AUC não linear após administração repetida. Esta dependência do tempo e da dose deve-se a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem e da depuração sistêmica provavelmente causada por uma inibição da enzima CYP2C19 pelo omeprazol e/ou pelos seus metabolitos (por exemplo, a sulfona).

Nenhum metabólito foi encontrado para ter qualquer efeito sobre a secreção de ácido gástrico.

População especial

Insuficiência hepática

O metabolismo do omeprazol em pacientes com disfunção hepática é prejudicado, resultando em aumento da AUC. Omeprazol não demonstrou qualquer tendência de acumulação com a administração de uma vez por dia.

Insuficiência renal

A farmacocinética do omeprazol, incluindo biodisponibilidade sistêmica e taxa de eliminação, permanece inalterada em pacientes com função renal reduzida.

Idosos

A taxa de metabolismo do omeprazol é um pouco reduzida em indivíduos idosos (75-79 anos de idade).

População pediátrica

Durante o tratamento com as doses recomendadas para crianças a partir de 1 ano de idade, foram obtidas concentrações plasmáticas semelhantes às dos adultos. Em

crianças com menos de 6 meses, a depuração do omeprazol é baixa devido à baixa capacidade de metabolizar o omeprazol.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Hiperplasia de células ECL gástricas e carcinóides, foram observados em estudos ao longo da vida em ratos tratados com omeprazol. Essas alterações são o resultado de hipergastrinemia sustentada secundária à inibição ácida.

Achados semelhantes foram feitos após o tratamento com antagonistas dos receptores H₂, inibidores da bomba de prótons e após fundectomia parcial. Assim, essas alterações não são de um efeito directo de qualquer substância activa individual.

6. Informações farmacêuticas

6.1 Lista de excipientes

Pellets de Omeprazol IH 7,5% P/P (2% Excessos)

Cápsulas EHG tamanho "2" tampa rosa/corpo transparente

6.2. Incompatibilidades

Não aplicável

6.3. Prazo de validade

36 meses

6.4. Precauções especiais de conservação

Conservar em local fresco e seco

Mantenha a uma temperatura abaixo de 30°C

Proteger da luz directa e da umidade

Mantenha fora do alcance das crianças

6.5. Natureza e conteúdo de recipiente

As capsulas de omeprazol 20 mg são embalados em frascos HDPE contendo 500 e 1000 capsulas e em blisters de 10 capsulas, embalados numa caixinha contendo 10 blisteres.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Segundo a lei local e procedimento operacional padrão do fabricante

7. Titular de Autorização de Introdução no Mercado

Farma Holdings SA

Av. de Angola, 3016, Maputo – Moçambique

Fabricado por:

Strides Pharma Mozambique SA.

Av. das Indústrias, Talhão nº 3217, Parcela nº 726 – Machava.

8. Número de registo/número de Autorização de Introdução no Mercado

4447

9. Data da primeira Autorização/Renovação de Introdução no Mercado

04 de Abril de 2016

10. Data da revisão do texto