

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Losec 20 mg cápsulas gastrorresistentes

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

20 mg: Cada cápsula contém 20 mg de omeprazol.

Excipiente(s) com efeito conhecido:  
20 mg: Cada cápsula contém 8 mg de lactose.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastrorresistente.

Cápsulas de gelatina dura com corpo opaco cor-de-rosa, gravado com “20”, e uma cabeça opaca castanha avermelhada gravada com “A/OM”, contendo grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Losec cápsulas está indicado em:

##### Adultos

- Tratamento de úlceras duodenais
- Prevenção da recidiva de úlceras duodenais
- Tratamento de úlceras gástricas
- Prevenção da recidiva de úlceras gástricas
- Em combinação com antibióticos adequados, para erradicação do *Helicobacter pylori* (*H. Pylori*) associado a doença de úlcera péptica
- Tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs
- Prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco
- Tratamento da esofagite de refluxo
- Tratamento de manutenção em doentes após cura da esofagite de refluxo
- Tratamento da doença de refluxo gastroesofágico sintomática
- Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison.

##### Uso pediátrico

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

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

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade

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

#### 4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Adultos

Tratamento de úlceras duodenais

A dose recomendada em doentes com uma úlcera duodenal ativa é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de duas semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de duas semanas de tratamento. Em doentes com úlcera duodenal com fraca resposta, recomenda-se Losec 40 mg uma vez por dia e a cura é normalmente alcançada dentro de quatro semanas.

Prevenção da recidiva de úlceras duodenais

Para a prevenção da recidiva da úlcera duodenal em doentes negativos para o *H. pylori*, ou quando a erradicação do *H. pylori* não seja possível, a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Em alguns doentes uma dose diária de 10 mg pode ser suficiente. Em caso de insucesso terapêutico, a dose pode ser aumentada para 40 mg.

Tratamento de úlceras gástricas

A dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de quatro semanas de tratamento. Em doentes com úlcera gástrica com fraca resposta, recomenda-se Losec 40 mg uma vez por dia e a cura é normalmente alcançada dentro de oito semanas.

Prevenção de recidivas de úlceras gástricas

Para a prevenção de recidivas em doentes com úlcera gástrica com fraca resposta a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para Losec 40 mg uma vez por dia.

Erradicação de *H. pylori* na doença de úlcera péptica

Para a erradicação de *H. pylori* a seleção de antibióticos deve ter em consideração a tolerância individual do doente a estes medicamentos, e deve ser realizada de acordo com os padrões de resistência e com as normas orientadoras de tratamento ao nível nacional, regional e local.

- Losec 20 mg+claritromicina 500 mg + amoxicilina 1,000 mg, cada um duas vezes por dia, durante uma semana, ou
- Losec 20 mg+claritromicina 250 mg (em alternativa 500 mg) + metronidazol 400 mg (ou 500 mg ou tinidazol 500 mg), cada um duas vezes por dia durante uma semana, ou
- Losec 40 mg uma vez por dia com amoxicilina 500 mg e metronidazol 400 mg (ou 500 mg ou tinidazol 500 mg), ambos três vezes por dia durante uma semana.

Em cada regime, se o doente continuar positivo para *H. pylori*, a terapêutica pode ser repetida.

#### Tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs

Para o tratamento de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs, a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de quatro semanas de tratamento.

#### Prevenção de úlceras gástricas e duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco

Para a prevenção de úlceras gástricas, ou duodenais relacionadas com a toma de AINEs em doentes de risco (idade > 60, história prévia de úlceras gástricas e duodenais, história prévia de hemorragia gastrointestinal superior), a dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia.

#### Tratamento da esofagite de refluxo

A dose recomendada é Losec 20 mg uma vez por dia. Na maioria dos doentes a cura ocorre dentro de quatro semanas. Para os doentes que podem não estar completamente curados após a terapêutica inicial, a cura ocorre normalmente durante um período adicional de quatro semanas de tratamento.

Em doentes com esofagite grave, recomenda-se Losec 40 mg uma vez por dia e a cura é normalmente alcançada dentro de oito semanas.

#### Tratamento de manutenção de doentes após cura da esofagite de refluxo

Para o tratamento de manutenção de doentes após cura da esofagite de refluxo, a dose recomendada é Losec 10 mg uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para Losec 20-40 mg uma vez por dia.

#### Tratamento da doença de refluxo gastroesofágico sintomática

A dose recomendada é Losec 20 mg por dia. Os doentes podem responder adequadamente a 10 mg por dia, e por isso devem ser considerados ajustes individuais da dose.

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

#### Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison

Em doentes com síndrome de Zollinger-Ellison a posologia deve ser ajustada individualmente e o tratamento continuado, enquanto for clinicamente indicado. A dose inicial recomendada é Losec 60 mg por dia. Todos os doentes com doença grave e com resposta inadequada a outros tratamentos têm sido eficazmente controlados e mais de 90% dos doentes mantidos com doses de Losec de 20-120 mg diários. Quando a dose exceder Losec 80 mg por dia, a dose deve ser dividida e administrada duas vezes por dia.

#### População pediátrica

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

Tratamento da esofagite de refluxo

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

As recomendações posológicas são as seguintes:

Idade	Peso	Posologia
-------	------	-----------

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

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

Tratamento sintomático da azia e regurgitação ácida na doença de refluxo gastroesofágico: O tempo de tratamento é 2–4 semanas. Se o controlo dos sintomas não for alcançado após 2-4 semanas, o doente deve ser sujeito a uma análise adicional.

Crianças e adolescentes com mais de 4 anos de idade

Tratamento da úlcera duodenal causada por *H. pylori*.

Ao seleccionar a terapêutica de combinação apropriada, deve considerar-se a orientação nacional, regional e local relativa à resistência bacteriana, duração do tratamento (mais frequentemente 7 dias, mas por vezes até 14 dias) e uso apropriado de medicamentos antibacterianos.

O tratamento deve ser efetuado sob supervisão de um especialista.

As recomendações posológicas são as seguintes:

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

Populações especiais

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose em doentes com compromisso da função renal (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso da função hepática, uma dose diária de 10–20 mg pode ser suficiente (ver secção 5.2).

Idosos

Não é necessário ajuste da dose nos idosos (ver secção 5.2).

Modo de administração

É recomendado tomar as cápsulas de Losec de manhã, ingeridas inteiras com meio copo de água. As cápsulas não podem ser mastigadas ou esmagadas.

Para doentes com dificuldades de deglutição e para crianças que conseguem beber ou engolir alimentos semissólidos

Os doentes podem abrir a cápsula e ingerir o conteúdo com meio copo de água ou após misturado com um líquido ligeiramente ácido, p.ex. sumo de fruta ou puré de maçã, ou em água não-gaseificada. Os doentes devem ser avisados que a dispersão deve ser tomada de imediato (ou dentro de 30 minutos) e deve ser sempre agitada antes de beber e o resíduo lavado e ingerido com meio copo de água.

Em alternativa, os doentes podem sugar o conteúdo da cápsula e engolir os grânulos (pélete medicamentoso) com meio copo de água. Os grânulos (pélete medicamentoso) com revestimento entérico não devem ser mastigados.

#### 4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa, benzimidazóis substituídos ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O omeprazol, como outros inibidores da bomba de prótons (IBPs), não pode ser usado concomitantemente com nelfinavir (ver secção 4.5).

#### 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Na presença de qualquer sintoma de alarme (p.ex. perda de peso significativa não intencional, vómitos recorrentes, disfagia, hematemesa ou melena) e quando se suspeita ou se está na presença de uma úlcera gástrica, deve excluir-se a possibilidade de malignidade, dado que o tratamento pode aliviar os sintomas e atrasar o diagnóstico.

A administração concomitante de atazanavir e inibidores da bomba de prótons não é recomendada (ver secção 4.5). Se a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de prótons for considerada como inevitável, recomenda-se monitorização clínica rigorosa (p.ex. carga viral) em combinação com um aumento da dose de atazanavir para 400 mg com 100 mg de ritonavir; a dose de omeprazol 20 mg não deve ser excedida.

O omeprazol, como todos os medicamentos anti-ácidos, pode reduzir a absorção de vitamina B12 (cianocobalamina) devido a hipo- ou acloridria. Isto deverá ser considerado em doentes com reduzidas reservas corporais ou fatores de risco para a absorção reduzida da vitamina B12 em terapêutica de longa duração.

O omeprazol é um inibidor do CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com omeprazol, o potencial de interações com fármacos metabolizados pelo CYP2C19 deve ser considerado. Observa-se 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 deverá ser evitado.

Têm sido notificados casos de hipomagnesemia grave em doentes tratados com inibidores da bomba de prótons (IBPs) como o omeprazol, durante pelo menos três meses e, na maioria dos casos, durante um ano de tratamento. Podem ocorrer manifestações graves de hipomagnesemia como fadiga, tetania, síndrome confusional, convulsões, tonturas e arritmia ventricular, que podem começar de forma insidiosa e, como tal, não serem identificadas. Na maioria dos doentes afetados, a hipomagnesemia melhorou após reposição de magnésio e descontinuação do inibidor da bomba de prótons.

Nos doentes em que se preveja uma utilização prolongada de IBP ou que tomem IBP com digoxina ou com medicamentos que possam causar hipomagnesemia (p.ex., diuréticos), os profissionais de saúde devem considerar a monitorização dos níveis de magnésio antes do início do tratamento com IBP e periodicamente durante o mesmo.

Os inibidores da bomba de protões, especialmente quando utilizados em doses elevadas e durante um período de tempo prolongado (>1 ano), podem aumentar, moderadamente, o risco de fraturas da anca, punho e coluna vertebral, predominantemente em idosos ou quando existem concomitantemente outros fatores de riscos reconhecidos. Estudos observacionais sugerem que os inibidores da bomba de protões poderão aumentar o risco global de fratura em 10-40%. Parte deste aumento poderá dever-se a outros fatores de risco. Os doentes com risco de osteoporose devem receber cuidados de acordo com as orientações clínicas em vigor e devem ter aportes adequados de vitamina D e cálcio.

#### Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECS)

Os inibidores da bomba de protões são associados a casos muito pouco frequentes de LECS. Se ocorrerem lesões, designadamente em áreas da pele expostas ao sol, e quando acompanhadas de artralgia, o doente deve procurar imediatamente ajuda médica e o profissional de saúde deve considerar a interrupção do tratamento com Losec. A ocorrência de LECS após um tratamento prévio com um inibidor da bomba de protões pode aumentar o risco de LECS com outros inibidores da bomba de protões.

#### Interferência com testes laboratoriais

Um nível aumentado de Cromogranina A (CgA) pode interferir com as análises para pesquisa de tumores neuroendócrinos. Para evitar essa interferência, o tratamento com Losec deve ser interrompido durante pelo menos 5 dias antes das medições de CgA (ver secção 5.1). Se os níveis de CgA e gastrina não tiverem regressado ao intervalo de referência após a medição inicial, as medições devem ser repetidas 14 dias após a cessação do tratamento com o inibidor da bomba de protões.

Algumas crianças com doenças crónicas podem necessitar de tratamento prolongado, embora não seja recomendado.

Losec contém lactose. Doentes com doenças hereditárias raras de intolerância à galactose, deficiência de lactase de Lapp ou má absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

O tratamento com inibidores da bomba de protões pode conduzir a um ligeiro aumento do risco de infeções gastrointestinais, tais como por Salmonella e Campylobacter e, em doentes hospitalizados, possivelmente também por Clostridium difficile (ver secção 5.1).

Como em todos os tratamentos de longa duração, especialmente quando se excede o período de tratamento de 1 ano, os doentes devem ser mantidos sob vigilância regular.

#### 4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Efeitos do omeprazol na farmacocinética de outras substâncias ativas

Substâncias ativas com absorção dependente do pH

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

#### Nelfinavir, atazanavir

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

A administração concomitante de omeprazol com nelfinavir está contraindicada (ver secção 4.3). A coadministração de omeprazol (40 mg uma vez por dia) reduziu a exposição média ao nelfinavir em cerca de 40% e a exposição média ao metabolito farmacologicamente ativo M8 foi reduzida em cerca de 75-90%. A interação pode também envolver 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 em voluntários saudáveis resultou numa diminuição de 75% da exposição ao atazanavir. Aumentar a dose de atazanavir para 400 mg não compensou o impacto do omeprazol na exposição ao atazanavir. A administração concomitante de omeprazol (20 mg uma vez por dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg em voluntários saudáveis resultou numa diminuição de aproximadamente 30% na exposição ao atazanavir em comparação com atazanavir 300 mg/ritonavir 100 mg uma vez por dia.

#### Digoxina

O tratamento concomitante com omeprazol (20 mg diários) e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade da digoxina em 10%. A toxicidade da digoxina tem sido raramente notificada. No entanto recomenda-se precaução quando o omeprazol é administrado em doses elevadas a doentes idosos. A monitorização terapêutica da digoxina deve então ser reforçada.

#### Clopidogrel

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética (PK)/farmacodinâmica (PD) entre clopidogrel (dose de carga de 300 mg/dose de manutenção diária de 75 mg) e omeprazol (80 mg, via oral, diariamente) resultando numa diminuição da exposição ao metabolito ativo do clopidogrel numa média de 46% e numa diminuição máxima da inibição da agregação plaquetária (ADP induzido) numa média de 16%.

Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas desta interação PK/PD em termos de acontecimentos cardiovasculares major foram notificados a partir de estudos observacionais e clínicos. Como precaução, o uso concomitante de omeprazol e clopidogrel deve ser evitado (ver secção 4.4.)

#### Outras substâncias ativas

A absorção de posaconazol, erlotinib, cetoconazol e itraconazol é significativamente reduzida e por conseguinte a eficácia clínica pode ficar comprometida. Para o posaconazol e erlotinib o uso concomitante deve ser evitado.

#### Substâncias ativas metabolizadas pelo CYP2C19

O omeprazol é um inibidor moderado do CYP2C19, a principal enzima metabolizadora de omeprazol. Assim, o metabolismo concomitante de substâncias ativas também metabolizadas pelo CYP2C19, pode ser diminuído e a exposição sistémica a estas substâncias aumentada.

Exemplos de tais substâncias são R-varfarina e outros antagonistas da vitamina K, cilostazol, diazepam e fenitoína.

#### Cilostazol

O omeprazol, administrado em doses de 40 mg a indivíduos saudáveis num estudo cruzado, aumentou a C<sub>max</sub> e AUC do cilostazol em 18% e 26%, respetivamente, e um dos seus metabolitos ativos em 29% e 69%, respetivamente.

#### Fenitoína

Recomenda-se a monitorização das concentrações plasmáticas de fenitoína durante as duas primeiras semanas após o início do tratamento com omeprazol e, em caso de ajuste da dose de fenitoína, deve proceder-se à monitorização e ajuste adicional da dose após a suspensão do tratamento com omeprazol.

#### Mecanismo desconhecido

#### Saquinavir

A administração concomitante de omeprazol com saquinavir/ritonavir resultou em níveis plasmáticos aumentados até aproximadamente 70% para saquinavir associado a uma boa tolerabilidade em doentes infetados pelo VIH.

#### Tacrolimus

Tem sido notificado que a administração concomitante de omeprazol aumenta os níveis séricos de tacrolimus. Deve ser efetuada uma monitorização reforçada das concentrações de tacrolimus, bem como da função renal (depuração da creatinina), e a dose de tacrolimus deve ser ajustada, se necessário.

#### Metotrexato

Quando administrado com inibidores da bomba de prótons, tem sido notificado, em alguns doentes, um aumento dos níveis de metotrexato. Na administração de doses elevadas de metotrexato, uma interrupção temporária de omeprazol pode ter de ser considerada.

#### Efeitos de outras substâncias ativas na farmacocinética de omeprazol

##### Inibidores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Uma vez que o omeprazol é metabolizado pelo CYP2C19 e CYP3A4, substâncias ativas que inibem o CYP2C19 ou CYP3A4 (tais como claritromicina e voriconazol) podem conduzir a um aumento dos níveis séricos de omeprazol, por diminuírem a taxa de metabolismo do omeprazol. O tratamento concomitante com voriconazol resultou numa exposição a omeprazol superior ao dobro. Uma vez que, doses elevadas de omeprazol têm sido bem toleradas o ajuste da dose de omeprazol não é normalmente necessário. No entanto, deve considerar-se o ajuste da dose em doentes com compromisso hepático grave e, se estiver indicado, um tratamento de longa duração.

##### Indutores do CYP2C19 e/ou CYP3A4

Substâncias ativas que induzem o CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambos (tais como rifampicina e hipericão) podem conduzir a uma diminuição dos níveis séricos de omeprazol, por aumentarem a taxa de metabolismo do omeprazol.

#### 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento



#### Gravidez

Resultados de três estudos epidemiológicos prospectivos (mais de 1000 eventos de exposição) indicaram não haver reações adversas ao omeprazol na gravidez ou na saúde do feto/recém-nascido. O omeprazol pode ser usado durante a gravidez.

#### Amamentação

O omeprazol é excretado no leite materno mas não é provável que influencie a criança quando se utilizam doses terapêuticas.

#### Fertilidade

Os estudos em animais com a mistura racémica de omeprazol, por administração oral não indicam efeitos no que diz respeito à fertilidade.

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

É pouco provável que o Losec afete a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Podem ocorrer reações adversas tais como tonturas e perturbações visuais (ver secção 4.8). Se se sentirem afetados, os doentes não devem conduzir ou utilizar máquinas.

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

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

##### Lista tabulada de reações adversas

As seguintes reações adversas medicamentosas foram identificadas ou alvo de suspeita no programa de ensaios clínicos com omeprazol e na pós-comercialização. Nenhuma foi relacionada com a dose. As reações adversas listadas abaixo estão classificadas de acordo com a frequência e a Classe de Sistemas de Órgãos (CSO). As categorias de frequência estão definidas de acordo com a convenção seguinte: Muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), Frequentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), Raros ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), Muito raros ( $< 1/10.000$ ), desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

CSO/frequência	Reação adversa
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Raros:	Leucopenia, trombocitopenia
Muito raros:	Agranulocitose, pancitopenia
Doenças do sistema imunitário	
Raros:	Reações de hipersensibilidade p.ex. febre, angioedema e reação anafilática /choque
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Raros:	Hiponatremia
Desconhecido:	Hipomagnesemia; hipomagnesemia grave pode resultar em hipocalcemia. Hipomagnesemia pode também estar associada com hipocaliemia.
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco	Insónia

frequentes:	
Raros:	Agitação, confusão, depressão
Muito raros:	Agressão, alucinações
Doenças do sistema nervoso	
Frequentes:	Cefaleias
Pouco frequentes:	Tonturas, parestesia, sonolência
Raros:	Perturbações do paladar
Afeções oculares	
Raros:	Visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto	
Pouco frequentes:	Vertigens
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Raros:	Broncospasmo
Doenças gastrointestinais	
Frequentes:	Dor abdominal, obstipação, diarreia, flatulência, náuseas/vômitos Pólipos de glândulas fúndicas (benignos)
Raros:	Xerostomia, estomatite, candidíase gastrointestinal
Desconhecido:	Colite microscópica
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Aumento das enzimas hepáticas
Raros:	Hepatite com ou sem icterícia
Muito raros:	Insuficiência hepática, encefalopatia em doentes com doença hepática pré-existente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Pouco frequentes:	Dermatite, prurido, erupção cutânea, urticária
Raros:	Alopécia, fotossensibilidade
Muito raros:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET)
Desconhecido:	Lúpus eritematoso cutâneo subagudo – LECS (ver secção 4.4).
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Pouco frequentes:	Fratura da anca, punho ou coluna vertebral
Raros:	Artralgia, mialgia
Muito raros:	Fraqueza muscular
Doenças renais e urinárias	
Raros:	Nefrite intersticial
Doenças dos órgãos genitais e da mama	
Muito raros:	Ginecomastia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Pouco frequentes:	Mal-estar geral, edema periférico
Raros:	Sudorese excessiva (hiperidrose)

A segurança de omeprazol foi avaliada num total de 310 crianças dos 0 aos 16 anos com doença relacionada com a acidez. Existem dados de segurança a longo prazo, limitados, de 46 crianças que receberam terapêutica de manutenção com omeprazol num ensaio clínico para a esofagite erosiva grave até 749 dias. O perfil de acontecimentos adversos foi no geral o mesmo que nos adultos, quer no tratamento a curto prazo, quer a longo prazo. Não existem dados a longo prazo sobre os efeitos do tratamento com omeprazol na puberdade e crescimento.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaooram>  
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

E-mail: [farmacovigilancia@infarmed.pt](mailto:farmacovigilancia@infarmed.pt)

#### 4.9 Sobredosagem

A informação disponível sobre os efeitos da sobredosagem com omeprazol em humanos é limitada. Na literatura, foram descritas doses de até 560 mg, e foram recebidas notificações ocasionais em que as doses orais únicas atingiram até 2,400 mg de omeprazol (120 vezes a dose clínica habitualmente recomendada). Náuseas, vômitos, tonturas, dor abdominal, diarreia e cefaleias têm sido notificados. Foram também descritos casos isolados de apatia, depressão e confusão.

Os sintomas descritos têm sido transitórios, e não foram notificadas quaisquer consequências graves. A taxa de eliminação permaneceu inalterada (cinética de primeira ordem) com o aumento das doses. O tratamento, se necessário, é sintomático.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.3. Aparelho Digestivo. Antiácidos e anti-ulcerosos.

Modificadores da secreção gástrica. Inibidores da bomba de prótons.

Código ATC: A02B C01

Mecanismo de ação

O omeprazol, uma mistura racémica de dois enantiómeros, reduz a secreção ácida gástrica através dum mecanismo de ação altamente direcionado. É um inibidor específico da bomba ácida na célula parietal. Tem uma ação rápida e providencia controlo através da inibição reversível da secreção ácida gástrica com uma toma diária.

O omeprazol é uma base fraca e é concentrado e convertido na forma ativa no ambiente altamente ácido dos canaliculos intracelulares da célula parietal, onde inibe a enzima H<sup>+</sup> K<sup>+</sup>-ATPase – a bomba ácida. Este efeito na etapa final do processo de formação de ácido gástrico é dose-dependente e providencia 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 na secreção ácida gástrica

A administração oral de omeprazol uma vez por dia providencia uma rápida e eficaz inibição da secreção ácida gástrica diurna e noturna, com o efeito máximo alcançado dentro de 4 dias de tratamento. Com omeprazol 20 mg, um decréscimo médio de pelo menos 80% na acidez intragástrica de 24-horas é então mantido em doentes com úlcera duodenal, com um decréscimo médio do pico da produção ácida após estimulação por pentagastrina em cerca de 70%, 24 horas após a administração.

A administração oral de omeprazol 20 mg mantém um pH intragástrico  $\geq 3$  durante um tempo médio de 17 horas do período de 24 horas, em doentes de úlcera duodenal.

Em consequência da redução da secreção ácida e da acidez intragástrica, o omeprazol reduz/normaliza de forma dose-dependente a exposição ácida do esófago em doentes com doença de refluxo gastroesofágico.

A inibição da secreção ácida está relacionada com a área sob a curva da concentração plasmática-tempo (AUC) de omeprazol e não com a concentração plasmática efetiva num dado momento.

Não se observou taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol.

#### Efeito no H. pylori

H. pylori está associado à doença de úlcera péptica, incluindo a doença de úlcera duodenal e gástrica. H. pylori é um fator major no desenvolvimento de gastrite. H. pylori juntamente com a acidez gástrica são fatores major no desenvolvimento de doença de úlcera péptica. H. pylori é um fator major no desenvolvimento de gastrite atrófica, que está associada a um risco acrescido de desenvolver cancro gástrico.

A erradicação de H. pylori com omeprazol e antimicrobianos está associada a elevadas taxas de cura e remissão a longo prazo das úlceras pépticas.

Terapêuticas duplas têm sido testadas e revelaram ser menos eficazes que as terapêuticas triplas. Podem, no entanto, ser consideradas em casos em que a hipersensibilidade conhecida impeça a utilização de qualquer terapêutica tripla.

#### Outros efeitos relacionados com a inibição ácida

Durante o tratamento de longa duração foram notificados quistos glandulares gástricos com uma frequência algo aumentada. Estas alterações são uma consequência fisiológica da pronunciada inibição da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis.

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

Durante o tratamento com medicamentos antissecretores, a gastrina sérica aumenta em resposta à diminuição da secreção ácida. Além disso, a CgA aumenta devido à redução da acidez gástrica. O nível aumentado de CgA pode interferir com as análises para pesquisa de tumores neuroendócrinos.

Os dados disponíveis publicados sugerem que os inibidores da bomba de prótons (IBP) devem ser descontinuados entre 5 dias e 2 semanas antes das medições de CgA. Isto destina-se a permitir que os níveis de CgA que possam estar falsamente aumentados na sequência do tratamento com IBP regressem ao intervalo de referência.

Um aumento das células ECL, possivelmente relacionado com o aumento dos níveis de gastrina sérica, foi observado em alguns doentes (quer em crianças quer em adultos) durante o tratamento a longo prazo com omeprazol. Estes resultados parecem não ser clinicamente significativos.

#### População pediátrica

Num estudo não-controlado em crianças (1 a 16 anos de idade) com esofagite de refluxo grave, o omeprazol em doses de 0,7 a 1,4 mg/kg melhorou a esofagite em 90% dos casos e reduziu significativamente os sintomas de refluxo. Num estudo em ocultação simples, crianças entre os 0-24 meses de idade com doença de refluxo gastroesofágico clinicamente diagnosticada foram tratadas com 0,5, 1,0 ou 1,5 mg de omeprazol/kg. A frequência dos episódios de vômito/regurgitação diminuiu em 50% após 8 semanas de tratamento, independentemente da dose.

#### Erradicação de *H. pylori* em crianças

Um estudo aleatorizado em dupla ocultação (estudo Hélot) concluiu que o omeprazol em combinação com dois antibióticos (amoxicilina e claritromicina), foi seguro e eficaz no tratamento da infeção por *H. pylori* em crianças com idade superior ou igual a 4 anos de idade, com gastrite: taxa de erradicação de *H. pylori*: 74,2% (23/31 doentes) com omeprazol+amoxicilina+claritromicina versus 9,4% (3/32 doentes) com amoxicilina+claritromicina. No entanto, não houve evidência de qualquer benefício clínico no respeitante aos sintomas dispépticos. Este estudo não suporta qualquer informação para crianças com menos de 4 anos.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

### Absorção

O omeprazol e omeprazol magnésico são lábeis em meio ácido, portanto, são administrados por via oral sob a forma de grânulos com revestimento entérico, em cápsulas ou comprimidos. A absorção do omeprazol é rápida, sendo os picos dos níveis plasmáticos atingidos cerca de 1-2 horas após a administração. A absorção do omeprazol realiza-se no intestino delgado e é normalmente concluída ao fim de 3-6 horas. A ingestão concomitante de alimentos não tem qualquer influência na biodisponibilidade. A disponibilidade sistémica (biodisponibilidade) de uma administração oral única de omeprazol é aproximadamente 40%. Após administração repetida uma vez por dia, a biodisponibilidade aumenta para cerca de 60%.

#### Distribuição

O volume de distribuição aparente em indivíduos saudáveis é aproximadamente 0,3 l/kg de peso corporal. O omeprazol liga-se às proteínas do plasma em 97%.

#### Biotransformação

O omeprazol é completamente metabolizado pelo sistema do citocromo P450 (CYP). A maior parte do seu metabolismo é dependente da expressão polimórfica do CYP2C19, responsável pela formação de hidroxioimeprazol, o principal metabolito no plasma. A parte restante é dependente de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de sulfona de omeprazol. Como consequência da elevada afinidade de omeprazol para o CYP2C19, existe um potencial de inibição competitiva e interações medicamentosas metabólicas com outros substratos do CYP2C19. No entanto, dada a baixa afinidade para o CYP3A4, o omeprazol não tem potencial para inibir o metabolismo de outros substratos do CYP3A4. Adicionalmente, o omeprazol carece de um efeito inibitório sobre as principais enzimas do CYP.

Aproximadamente 3% da população caucasiana e 15-20% da população asiática carece de uma enzima funcional CYP2C19 e são designados de metabolizadores fracos. Nesses indivíduos o metabolismo de omeprazol é, provavelmente, catalisado principalmente pelo CYP3A4. Após administração repetida de 20 mg de omeprazol uma vez por dia, a AUC média foi 5 a 10 vezes superior em metabolizadores fracos do que em indivíduos que possuem uma enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores extensivos). Os picos médios das concentrações plasmáticas foram também superiores, em 3 a 5 vezes. Estes dados não têm quaisquer implicações na posologia do omeprazol.

#### Eliminação

A semivida de eliminação plasmática do omeprazol é habitualmente inferior a uma hora, tanto após administração oral única, como após administração repetida uma vez por dia. O omeprazol é completamente eliminado do plasma entre as administrações sem qualquer tendência para acumulação durante a administração uma vez por dia. Perto de 80% da dose oral de omeprazol é excretada como metabolitos na urina, e o restante nas fezes, primariamente proveniente da secreção biliar.

#### Linearidade/não-linearidade

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

Nenhum metabolito revelou ter qualquer efeito na secreção ácida gástrica.

#### Populações especiais

##### Compromisso hepático

O metabolismo de omeprazol em doentes com disfunção hepática está comprometido, resultando numa AUC aumentada. O omeprazol não revelou qualquer tendência para acumular com administração uma vez por dia.

##### Compromisso renal

A farmacocinética de omeprazol, incluindo a biodisponibilidade sistêmica e a taxa de eliminação, estão inalteradas em doentes com função renal reduzida.

#### Idosos

A taxa de metabolização de omeprazol é algo reduzida em indivíduos idosos (75-79 anos de idade).

#### População pediátrica

Durante o tratamento com as doses recomendadas para crianças a partir da idade de 1 ano, obtiveram-se concentrações plasmáticas similares quando comparadas a adultos. Em crianças com idade inferior a 6 meses, a depuração de omeprazol é baixa devido à fraca capacidade para metabolizar omeprazol.

### 5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foi observada hiperplasia das células ECL e carcinoides gástricos, em estudos com ratos tratados com omeprazol durante toda a vida. Estas alterações são o resultado da hipergastrinemia sustentada secundária à inibição ácida. Resultados similares foram observados após tratamento com antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>, inibidores da bomba de prótons e após fundectomia parcial. Assim, estas alterações não se devem a um efeito direto de qualquer substância ativa individual.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

#### Conteúdo

Fosfato dissódico di-hidratado,  
Hidroxipropilcelulose,  
Hipromelose,  
Lactose anidra,  
Estearato de magnésio,  
Manitol,  
Copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etilo (1:1) dispersão a 30 por cento,  
Celulose microcristalina,  
Macrogol (polietilenoglicol 400),  
Laurilsulfato de sódio,

#### Revestimento da cápsula

Óxido de ferro E172,  
Dióxido de titânio E171,  
Gelatina,  
Estearato de magnésio,  
Laurilsulfato de sódio,  
Tinta de impressão (contendo shellac, amónia, hidróxido de potássio e óxido de ferro negro E172),  
Sílica coloidal anidra,  
Parafina líquida

### 6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

### 6.3 Prazo de validade

3 anos.

### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 30°C.

Frasco: Manter o recipiente bem fechado para proteger da humidade.

Blister: Conservar na embalagem de origem para proteger da humidade.

### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco PEAD: com tampa de rosca justa em polipropileno equipada com cápsula exsicante.  
5, 7, 10, 14, 15, 28, 30, 50, 60, 100 cápsulas; embalagem hospitalar de 140, 280 ou 700 cápsulas.

Blister de alumínio.

7, 14, 15, 28, 30, 50, 60, 84 cápsulas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

### 6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

## 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

AstraZeneca Produtos Farmacêuticos, Lda.

Rua Humberto Madeira, 7

Queluz de Baixo

2730-097 Barcarena

Portugal

Tel.: 21 434 61 00

Fax: 21 434 61 93

E-mail: [direccao.tecnica@astrazeneca.com](mailto:direccao.tecnica@astrazeneca.com)

## 8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Número de registo: 8686907 - 14 cápsulas em frasco PEAD

Número de registo: 8686915 - 28 cápsulas em frasco PEAD

Número de registo: 8686923 - 14 cápsulas em blister de alumínio

Número de registo: 8686931 - 28 cápsulas em blister de alumínio

## 9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO



APROVADO EM 19-05-2017 INFARMED
---------------------------------------

Data da primeira autorização: 18 de agosto de 1988

Data da última renovação: 6 de fevereiro de 2013

#### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento, no sítio da internet do INFARMED, I.P.