omeprazol

Biosintética Farmacêutica Ltda.

cápsulas

20 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE
Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

omeprazol
Medicamento genérico Lei nº 9.787, de 1999

APRESENTAÇÕES
Cápsula dura de liberação retardada
Embalagens com 28 ou 56 cápsulas duras de liberação retardada

USO ORAL
USO ADULTO E PEDIÁTRICO

COMPOSIÇÃO
Cada cápsula de omeprazol 20 mg contém:
omeprazol 20mg

Excipientes: sacarose, manitol, carbonato de cálcio, fosfato de sódio dibásico, laurilsulfato de sódio, metilparabeno sódico, propilparabeno, povidona, hipromelose, polimetacrilicocopoliacrilato de etila, dietilftalato, dióxido de titânio, talco, polissorbato 80 e hidróxido de sódio.

II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES
Tratamento das úlceras pépticas benignas (gástricas ou duodenais). Os resultados obtidos na úlcera duodenal são superiores aos obtidos na úlcera gástrica, verificando-se índices de cicatrização de quase 100% após duas a quatro semanas de tratamento, nas doses recomendadas. Outra característica resultante dos estudos clínicos foi a eficácia do omeprazol no tratamento das úlceras resistentes a outros tipos de agentes antiulcerosos, embora seu papel exato, nessas condições, não tenha sido totalmente esclarecido. Os resultados sobre úlcera duodenal, com apenas duas semanas de tratamento, evidenciaram níveis de cura geralmente superiores a 70%, acima dos observados com outros agentes antiulcerosos. A esofagite de refluxo requer períodos mais prolongados de tratamento. Mesmo assim, após quatro semanas já foram observados índices de cura superiores a 80%. Devido a suas características, o omeprazol está indicado também nos estados de hiperacidez gástrica, na prevenção de recidivas de úlceras gástricas ou duodenais e na síndrome de Zollinger-Ellison. O omeprazol também é indicado no tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* em esquemas de terapia múltipla e na proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e também na esofagite de refluxo em crianças com mais de 1 ano de idade, como demonstrou estudo publicado no *J. Pediatric Gastroenterol Nutr 2007; 45(1):50-5.*

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA
Efeito na secreção ácido-gástrica: o omeprazol atua de forma específica, exclusivamente nas células parietais, não possuindo ação sobre receptores de acetilcolina e histamina, segundo estudo de Larsson *et al.* (1985). A inibição da secreção ácida está relacionada à área sob a curva da concentração plasmática *versus* tempo (ASC) de omeprazol e não à concentração plasmática real no devido tempo. Não foi observado até o momento fenômeno de taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol, conforme estudo de Merki e Wilder-Smith (1994).

Outros efeitos relacionados à inibição ácida: durante tratamento de longo prazo, foi relatado aumento na frequência de cistos glandulares gástricos. Essas inibições são consequência

fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis. A acidez gástrica reduzida devido a qualquer motivo, incluindo tratamento com inibidores da bomba de prótons, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrintestinal. O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica pode levar ao risco um pouco maior de infecções gastrintestinais, como por *Salmonella* e *Campylobacter*, segundo estudo de Garcia Rodriguez e Rui Gomez (1997).

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O omeprazol é um agente inibidor específico da bomba de prótons, quimicamente denominado como 5-metoxi-2[t2[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil]-1*H*-benzimidazol, uma mistura racêmica de dois enantiômeros que inibem a secreção ácida gástrica. Sua fórmula empírica é $C_{17}H_{19}N_3O_3S$ e seu peso molecular, 345,42.

O omeprazol age por inibição da H^+K^+ATPase, enzima localizada especificamente na célula parietal do estômago e responsável por uma das etapas finais no mecanismo de produção de ácido gástrico. Essa ação farmacológica, dose-dependente, inibe a etapa final da formação de ácido no estômago, proporcionando assim uma inibição altamente efetiva tanto da secreção ácida basal quanto da estimulada, independentemente do estímulo. O omeprazol atua de forma específica nas células parietais, não possuindo ação sobre os receptores de acetilcolina e histamina. A administração diária do omeprazol em dose única via oral causa rápida inibição da secreção ácida gástrica.

Absorção: a biodisponibilidade oral é cerca de 30% a 40%. Após doses orais de 20 mg a 40 mg, a biodisponibilidade absoluta é de 30%-40% (comparada à administração intravenosa), sendo que essa porcentagem aumenta após administrações repetidas em cerca de 65% do estado de equilíbrio. O baixo grau de biodisponibilidade é principalmente devido ao metabolismo pré-sistêmico. A biodisponibilidade do omeprazol está aumentada em cerca de 100% comparada às doses intravenosas em pacientes com doenças hepáticas crônicas. A biodisponibilidade do omeprazol é maior em pacientes mais velhos comparados aos pacientes mais jovens. E, em pacientes com síndrome Zollinger-Ellinson (68%), não foi significantemente diferente de pacientes sadios mais velhos (79%) ou mais jovens (54%). A disponibilidade média sistêmica do omeprazol oral em pacientes com insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina de 10-62 mL/min/1,43 m^2) foi de 70%. A presença de alimento afeta o nível, mas não a extensão da absorção.

Distribuição: a taxa de ligação às proteínas plasmáticas é de 95%-96%. O fármaco se liga principalmente à albumina sérica e à glicoproteína alfa-1-ácida. A ligação proteica média (95,2%) do omeprazol em pacientes com insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina de 10 mL/min/1,73 m^2 a 62 mL/min/1,73 m^2) não foi significantemente diferente de voluntários sadios. O volume de distribuição é de 0,34 L/kg a 0,37 L/kg, sendo menor em idosos do que em pacientes mais jovens. De acordo com estudo realizado, o volume de distribuição de 0,24 L/kg foi relatado em pacientes mais velhos comparados aos 0,34 L/kg a 0,37 L/kg dos pacientes mais jovens.

Metabolismo: após administração de omeprazol radiomarcado (intravenoso e oral), 60% da radioatividade total foi recuperada na urina durante as primeiras seis horas. Durante os quatro dias seguintes, 75% a 78% da dose administrada foi recuperada na urina e 18% a 19% nas fezes. Quantidades insignificantes do fármaco inalterado foram eliminadas via renal ou pelas fezes. Nas doses terapêuticas, o omeprazol não se apresentou como indutor enzimático dos citocromos da subfamília do P450 (CYP) isorforme S-mefenitoína hidroxilase também conhecido como CYP 2C19.

Muitos pacientes com deficiência nesse sistema enzimático serão metabolizadores lentos do omeprazol, podendo alcançar concentrações plasmáticas cinco ou mais vezes mais altas do que os pacientes com a enzima normal. Em pacientes idosos, o *clearance* plasmático do omeprazol

está diminuído e a ASC da concentração plasmática está aumentada em comparação aos indivíduos jovens sadios. Alterações nesses parâmetros farmacocinéticos são próprias da redução do metabolismo secundário pela diminuição do fluxo e do volume sanguíneo hepático. Os metabólitos detectados, hidroxiomeprazol, sulfonomeprazol e sulfetomeprazol são inativos.

Eliminação: a excreção do omeprazol é predominantemente renal (77%). Após administração de uma dose única oral de solução de omeprazol, uma pequena quantidade do fármaco inalterado foi eliminada via renal. A maior parte da dose (77%) é excretada na urina na forma de seis ou mais metabólitos. A quantidade remanescente da dose foi excretada nas fezes. O *clearance* corpóreo total é de cerca de 500 mL/min a 600 mL/min, diminuindo para 70 mL/min em pacientes com doença hepática crônica e para 250 mL/min em pacientes geriátricos. A meia-vida de eliminação é cerca de meia a uma hora e aumenta para quase três horas em pacientes com doença hepática crônica. A meia-vida plasmática média em pacientes com insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina de 10 mL/min/1,73 m^2 a 62 mL/min/1,73 m^2) é de 0,6 hora, não sendo significantemente diferente de voluntários sadios. A meia-vida plasmática média de 80 mg de omeprazol administrados oralmente em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellinson foi de 2,4 +/- 0,5 h (variação de 1,2 a 5,6 horas). Essa meia-vida é significantemente mais longa em pacientes sadios, mas não em indivíduos mais velhos.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado para uso em pacientes com hipersensibilidade ao omeprazol ou a qualquer componente de sua formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

O omeprazol não provocou alterações laboratoriais relativas à função hepática e renal em indivíduos normais. Entretanto, deve ser administrado com supervisão adequada a indivíduos com função hepática ou renal alteradas.

Na terapia de longo prazo com omeprazol, há o risco de gastrite atrófica. Na presença de úlcera gástrica, a possibilidade de malignidade da lesão deve ser precocemente afastada, uma vez que o uso do omeprazol pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico dessa doença.

Uso em idosos: embora não seja necessário ajuste de dose em pacientes idosos, o nível de eliminação estará reduzido e sua biodisponibilidade, aumentada. Os pacientes devem ser monitorados adequadamente.

Uso em pacientes com insuficiência renal ou hepática: não é necessário ajuste de dosagem nos pacientes com comprometimento renal. Em pacientes com insuficiência renal crônica com *clearance* de creatinina entre 10 mL/min/1,73 m^2 e 62 mL/min/1,73 m^2, a disposição do omeprazol não foi significantemente diferente da encontrada nos pacientes com função renal normal. Como os metabólitos do omeprazol são principalmente eliminados via hepática, sua eliminação diminui na proporção do *clearance* de creatinina individual. Porém, a disposição do omeprazol não é afetada pelos variados graus de disfunção renal, nos quais é compensada pela secreção biliar aumentada. É recomendado ajuste de dosagem em pacientes com disfunção hepática, principalmente nos tratamentos de longo prazo.

Teratogenicidade, mutagenicidade e reprodução: estudos com animais revelaram reações adversas nos fetos (teratogênicos, embriogênicos ou outros) e não existem estudos controlados em mulheres grávidas ou mulheres em idade fértil. Estudos em animais revelaram evidência do aumento da ocorrência de dano fetal, mas sem evidência confirmada em humanos.

Mulheres grávidas: Categoria de risco na gravidez: **C**

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre o uso do omeprazol durante a gravidez e lactação. Concentrações de omeprazol foram detectadas no leite materno após a administração oral de 20 mg. O pico da concentração de omeprazol no leite materno foi menor do que 7% do pico sérico. Essa concentração corresponde a 0,004 mg de omeprazol em 200 mL de leite. Tendo em vista que o omeprazol é excretado no leite materno, o risco potencial de reações adversas sérias em lactentes e o risco potencial de tumorigenicidade mostrado pelo omeprazol

em estudos de carcinogenicidade em ratos devem ser considerados para a decisão entre interromper a amamentação ou o omeprazol, levando-se em conta a importância da medicação para a mãe.
Outros efeitos relacionados à inibição ácida: durante tratamento em longo prazo, foi relatado aumento na frequência de cistos glandulares gástricos. Essas inibições são consequência fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem reversíveis. A acidez gástrica reduzida devido a qualquer motivo, incluindo tratamento com inibidores de bomba de prótons, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrintestinal. O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica pode levar ao risco um pouco maior de infecções gastrintestinais por *Salmonella* e *Campylobacter,* segundo estudo de Garcia Rodriguez e Ruigomez (1977).

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Embora em menor proporção do que os antagonistas H_2, o omeprazol também pode inibir o metabolismo dos fármacos que dependem do citocromo P-450 monoxigenase hepática.

Nesses casos, quando houver necessidade de administração concomitante desses tipos de fármacos, recomenda-se a adequação de suas doses. Anticoagulantes, cumarina ou derivados da indandiona; diazepam, fenitoína e varfarina (medicamentos metabolizados por oxidação hepática) podem ter sua eliminação retardada pelo omeprazol; benzodiazepínicos, ciclosporinas ou dissulfiram; depressores da medula óssea (a administração concomitante pode aumentar os efeitos leucopênicos e/ou trombocitopênicos de ambas as medicações, se necessário o uso concomitante, devem ser considerados os efeitos tóxicos); estudos de interação de omeprazol com outros fármacos indicaram que não há influência sobre: cafeína, fenacetina, teofilina, piroxicam, diclofenaco, naproxeno, propranolol, metoprolol, ciclosporina, lidocaína, quinidina, estradiol, eritromicina e budesonida; durante o tratamento concomitante de omeprazol e claritomicina, foi observado aumento nas concentrações plasmáticas de ambas as substâncias, mas não houve interação com o metronidazol ou a amoxicilina.

As combinações que contêm algumas das seguintes medicações, dependendo das quantidades presentes, podem causar alterações devido ao aumento do pH gastrintestinal pelo omeprazol, podendo resultar na redução da absorção dos seguintes fármacos: ésteres de ampicilinas; sais de ferro; itraconazol e cetoconazol.

Não foram observadas interações na administração concomitante de omeprazol com antiácidos.
Estudos de interação de omeprazol indicaram que não há influência sobre etanol.

Não foram observadas interações na administração concomitante de omeprazol com alimentos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Este medicamento deve ser armazenado em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

As cápsulas possuem corpo pink e tampa verde com microgrânulos esbranquiçados em seu interior.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

- Adultos

Úlceras duodenais: 20 mg uma vez ao dia, antes do café da manhã, durante duas a quatro semanas.

Úlceras gástricas e esofagite de refluxo: 20 mg uma vez ao dia, antes do café da manhã, durante quatro a oito semanas.

Profilaxia de úlceras duodenais e esofagite de refluxo: 10 mg ou 20 mg antes do café da manhã.

Síndrome de Zollinger-Ellison: a dosagem deve ser individualizada de maneira a se administrar a menor dose capaz de reduzir a secreção gástrica ácida abaixo de 10 mEq durante a hora anterior à próxima dose. A posologia inicial é normalmente de 60 mg em dose única; posologias superiores a 80 mg/d devem ser administradas em duas vezes.

- Esofagite de refluxo em crianças

Crianças com mais de 1 ano de idade: 10 mg em dose única administrada pela manhã com o auxílio de líquido (água ou suco de frutas; mas não leite).

Crianças acima de 20 kg: 20 mg. Caso a criança tenha dificuldade para engolir, as cápsulas podem ser abertas e o seu conteúdo pode ser misturado com líquido e ingerido imediatamente. Se necessário, a dose poderá ser aumentada, a critério médico, até, no máximo, 40 mg/d.

As cápsulas devem ser tomadas imediatamente antes das refeições, preferencialmente pela manhã. Para os pacientes que tiverem dificuldade em engolir, as cápsulas podem ser abertas e os micrograânulos intactos misturados com pequena quantidade de suco de frutas ou água fria e tomados imediatamente. Os micrograânulos não devem ser mastigados e nem misturados com leite antes da administração.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação comum (≥ 1% e < 10%): cefaleia, diarreia, constipação, dor abdominal, náusea, flatulência.

Reação incomum (≥ 0,1% e < 1%): tontura, parestesia, sonolência, insônia, vertigem. Aumento das enzimas hepáticas (alanina, aminotransferase, transaminase-glutâmico-oxalacética-sérica, transpeptidase-gamaglutamil, fosfatase alcalina e bilirrubina). Erupção ou prurido, urticária, mal-estar.

Reação rara (≥ 0,01% e < 0,1%): confusão mental reversível, agitação, agressividade, depressão, alucinações (especialmente em estado grave), ginecomastia, xerostomia, trombocitopenia, agranulocitose, pancitopenia, encefalopatia (em pacientes com insuficiência hepática grave pré-existente), hepatite com ou sem icterícia, insuficiência hepática, artralgia, fraqueza muscular, mialgia, fotossensibilidade, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica, alopecia, reações de hipersensibilidade (angioedema, febre, broncoespasmo, nefrite intersticial, choque anafilático), aumento da transpiração, edema periférico, turvação da visão, alteração do paladar, hiponatremia.

- Experiência pós-comercialização

As reações adversas descritas abaixo foram identificadas durante a comercialização de omeprazol. Estas reações foram relatadas espontaneamente por uma população de tamanho desconhecido, portanto não é possível estimar a real frequência ou estabelecer uma relação de causalidade com o medicamento.

Desordens cardíacas: angina, taquicardia, bradicardia, palpitação.

Desordens da pele e tecido subcutâneo: eritema nodoso, rash, inflamação da pele, petéquias, púrpura, pele seca.

Desordens do ouvido e labirinto: tinido.

Desordens do sistema linfático e hematológicas: anemia, leucopenia, leucocitose, neutropenia, anemia hemolítica, anemia megaloblástica.

Desordens do sistema nervoso: tremor, letargia.

Desordens do sistema reprodutivo e mama: dor testicular.
Desordens do tecido músculo esquelético e conectivo: dor nas costas, espasmo muscular (cãibra), distúrbio muscular, fratura óssea, miosite, dor nos membros inferiores, rabdomiólise.
Desordens gastrintestinais: pancreatite, cólon irritável, descoloração fecal, estomatite, colite microscópica, gastrite atrófica, polipose glandular fúndica de estômago, hipergastrinemia, esofagite, duodenite, distensão abdominal. Durante o tratamento prolongado, foi observada alta frequência de aparecimento de cistos glandulares gástricos. Essas alterações são consequências fisiológicas da pronunciada inibição da secreção ácida, sendo benignas e parecendo reversíveis.
Desordens genéticas, familiares ou congênitas: mutação genética.
Desordens gerais e problemas no local de administração: fadiga, dor no peito, edema periférico, atrofia da mucosa da língua.
Desordens hepatobiliares: necrose hepática, doença hepatocelular, doença colestática.
Desordens metabólicas e nutricionais: Hipomagnesemia, hipoglicemia, hipercalemia, diminuição da absorção de vitamina B12, anorexia.
Desordens oculares: diplopia, irritação e inflamação ocular, síndrome do olho seco, atrofia óptica, neuropatia óptica isquêmica anterior e neurite óptica.
Desordens psiquiátricas: desordens psiquiátricas, desordens do sono, apatia, nervosismo, ansiedade, sonhos anormais.
Desordens renais e urinárias: polaciúria, nefrite intersticial, piúria microscópica, proteinúria, hematúria, glicosúria, lesões renais, dificuldade urinária.
Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais: epistaxe, dor de garganta, dispneia.
Desordens vasculares: hipotensão, vasculite leucoclástica cutânea.
Infecções e infestações: infecções do trato urinário, pneumonia, candidíase esofágica, diarreia por *Clostridium difficile*, superinfecção.
Investigação: creatinina sérica elevada, aumento da pressão arterial, aumento de peso.
Lesão, envenenamento ou complicações por procedimentos: efeito carcinogênico.
Neoplasias benignas, malígnas e indefinidas: câncer gastroduodenal tem sido reportado em pacientes com síndrome ZE em tratamentos longos com omeprazol e acredita-se ser uma manifestação da doença subjacente, que é conhecido por estar associado com tais tumores.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária – NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Doses únicas orais de até 160 mg foram bem toleradas. Os relatos de superdose em humanos referem-se a doses acima de 2.400 mg (120 vezes a dose clínica recomendada). As manifestações foram variáveis e incluíram confusão, sonolência, visão embaçada, taquicardia, náusea, vômito, diaforese, *flushing*, dor de cabeça, boca seca e outras reações similares às observadas na experiência clínica. Os sintomas foram transitórios e nenhum efeito clínico sério foi relatado quando o omeprazol foi tomado sozinho. Não há antídoto específico para o omeprazol, ele é extensivamente metabolizado pelas proteínas plasmáticas e não é facilmente dialisável. Na ocorrência de superdose, deve ser adotado tratamento de suporte e sintomático. Doses únicas de omeprazol a 1.350 mg/kg, 1.139 mg/kg e 1.200 mg/kg foram letais em camundongos, ratos e cachorros, respectivamente. Os animais apresentaram sedação, ptose, tremores, convulsões e atividade reduzida da temperatura corporal e respiratória.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.1213.0492
Farmacêutico Responsável: Alberto Jorge Garcia Guimarães
CRF-SP n° 12.449

Registrado por:
Biosintética Farmacêutica Ltda.
Av. das Nações Unidas, 22.428
São Paulo - SP
CNPJ 53.162.095/0001-06
Indústria Brasileira

Fabricado por:
Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Guarulhos - SP
Indústria Brasileira

CAC 0800 701 6900

Número de lote, data de fabricação e prazo de validade: vide embalagem externa.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Histórico de Alterações da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº do expediente**	**Assunto**	**Data de aprovação**	**Itens de bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
23/08/2018	NA	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	-	-	-	-	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	VP/VPS	Embalagens com 28 ou 56 cápsulas duras de liberação retardada