

## RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

### 1. NOME DO MEDICAMENTO

Omeprazol Belmazol 20 mg cápsulas gastroresistentes

### 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

20 mg: Cada cápsula gastroresistentes contém 20 mg de omeprazol.

Excipientes com efeito conhecido:

Sacarose – aproximadamente 88,32 mg (sob a forma de microgrânulos de sacarose e amido de milho)

Amarelo-sol FCF – 0,468 mg

Potássio – 0,295 mg (sob a forma de oleato de potássio e cloreto de potássio)

Sódio – 0,69 mg (sob a forma de carboximetilamido sódico e laurilsulfato de sódio)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

### 3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula gastroresistente.

Cápsulas com cabeça azul e corpo laranja, marcadas com “O” na cabeça e com “20” no corpo.

As cápsulas contém microgrânulos brancos a beges.

### 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

#### 4.1 Indicações terapêuticas

Omeprazol Belmazol cápsulas gastroresistentes está indicado para:

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 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 sintomático da doença de refluxo gastroesofágico

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 em adultos

Tratamento de úlceras duodenais

A dose recomendada em doentes com uma úlcera duodenal ativa é Omeprazol Belmazol 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 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 Omeprazol Belmazol 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 Omeprazol Belmazol 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 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 Omeprazol Belmazol 20 mg uma vez por dia. Se necessário a dose pode ser aumentada para 40 mg uma vez por dia.

Erradicação de *H. pylori* na 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.

Omeprazol Belmazol 20 mg + claritromicina 500 mg + amoxicilina 1000 mg, cada um duas vezes por dia, durante uma semana, ou

Omeprazol Belmazol 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 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 Omeprazol Belmazol 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 anterior de úlceras gástricas e duodenais, história anterior de hemorragia gastrointestinal superior), a dose recomendada é Omeprazol Belmazol 20 mg uma vez por dia.

#### Tratamento da esofagite de refluxo

A dose recomendada é Omeprazol Belmazol 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 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 10 mg uma vez por dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 20-40 mg uma vez por dia.

#### Tratamento sintomático da doença de refluxo gastroesofágico

A dose recomendada é Omeprazol Belmazol 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 Omeprazol Belmazol 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 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 20 - 120 mg diários. Quando a dose exceder 80 mg por dia, a dose deve ser dividida e administrada em duas vezes por dia.

#### Posologia em crianças

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
≥ 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: Omeprazol 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: Omeprazol Belmazol 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: Omeprazol Belmazol 20 mg, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg são todos administrados duas vezes por dia durante uma semana.

Populações especiais

Compromisso da função renal

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

Compromisso da função hepática

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

Idosos (>65 anos de idade)

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

Modo de administração

É recomendável tomar as cápsulas gastrorresistentes de Omeprazol Belmazol de manhã, de preferência sem alimentos, ingeridas inteiras com meio copo de água. As cápsulas gastrorresistentes não devem 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 gastrorresistente 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 gastrorresistente 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 protões (IBPs), não deve 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 coadministração de atazanavir e inibidores da bomba de protões não é recomendada (ver secção 4.5). Se a associação de atazanavir com um inibidor da bomba de protões for considerada 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; omeprazol 20 mg não deve ser excedido.

O omeprazol, como todos os medicamentos bloqueadores de ácido, pode reduzir a absorção de vitamina B12 (cianocobalamina) devido a hipo- ou acloridria. Isto deve ser considerado em doentes com reservas corporais reduzidas ou fatores de risco para a absorção reduzida da vitamina B12 na terapêutica a longo prazo.

O omeprazol é um inibidor da CYP2C19. Ao iniciar ou terminar o tratamento com omeprazol, o potencial de interações com fármacos metabolizados por 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 desencorajado.

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

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 (ver secção 5.1).

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

Este medicamento contém sacarose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à frutose, malabsorção de glucose-galactose ou insuficiência de sacarose-isomaltase não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém amarelo sunset FCF. Pode causar reacções alérgicas.

#### 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 co-administração de omeprazol (40 mg uma vez por dia) reduziu a exposição média ao nelfinavir em cerca de 40% e a exposição média ao metabolito M8 farmacologicamente ativo 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 a 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 co-administração de omeprazol (20 mg uma vez por dia) com atazanavir 400 mg/ritonavir 100 mg a 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

Num estudo clínico cruzado, clopidogrel (dose de carga de 300 mg seguida de 75 mg/dia) em monoterapia e com omeprazol (80 mg ao mesmo tempo que clopidogrel) foram administrados durante 5 dias. A exposição ao metabolito ativo do clopidogrel foi diminuída em 46% (Dia 1) e 42% (Dia 5) quando clopidogrel e omeprazol foram administrados em conjunto. A média da inibição da agregação plaquetária (IPA) foi diminuída em 47% (24 horas) e 30% (Dia 5) quando clopidogrel e omeprazol foram administrados em conjunto. Noutro estudo foi demonstrado que a administração de clopidogrel e omeprazol em tempos diferentes não preveniu a sua interação, que é suscetível de ser impulsionada pelo efeito inibitório do omeprazol na CYP2C19. Dados inconsistentes sobre as implicações clínicas desta interação PK/PD em termos de eventos cardiovasculares major foram notificados a partir de estudos observacionais e clínicos.

#### 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, o principal enzima metabolizador de omeprazol. Assim, o metabolismo concomitante de substâncias ativas também metabolizadas pelo CYP2C19, pode ser diminuído e a exposição sistêmica 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 de 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 ocorrer 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 relatado 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 ajustada, se necessário.

#### 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 a longo prazo.

#### 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

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.

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

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

É pouco provável que o Omeprazol Belmazol 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

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

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 são 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:	Hiponatrémia
Muito raros:	Hipomagnesemia
Perturbações do foro psiquiátrico	
Pouco frequentes:	Insónia
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
Raros:	Secura da boca, estomatite, candidíase gastrointestinal
Afeções hepatobiliares	
Pouco frequentes:	Aumento dos enzimas hepáticos
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, erupções cutâneas, urticária
Raros:	Alopécia, fotossensibilidade
Muito raros:	Eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica tóxica (NET).
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
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:	Sudação aumentada (hiperidrose)

#### População pediátrica

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 durante 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.

#### 4.9 Sobredosagem

A informação disponível sobre os efeitos da sobredosagem com omeprazol no Homem é limitada. Na literatura, foram descritas doses de até 560 mg, e foram recebidos relatórios ocasionais em que as doses orais únicas atingiram até 2400 mg de omeprazol (120 vezes a dose clínica habitualmente recomendada). Náuseas, vômitos, tonturas, dor abdominal, diarreia e cefaleias têm sido relatados. 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.

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.:

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 71 40

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

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

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 6.2.2.3 - Aparelho digestivo. Antiácidos e antiulcerosos. 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 canalículos intracelulares dentro 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 úlcera péptica, incluindo a úlcera duodenal e a úlcera gástrica. H. pylori é um fator major no desenvolvimento de gastrite. H. pylori juntamente com a acidez gástrica são fatores major no desenvolvimento 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 a longo prazo 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 infeções gastrointestinais, tais como por Salmonella e Campylobacter.

#### Uso pediátrico

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 infecção 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 e portanto são administrados por via oral em grânulos com revestimento entérico, em cápsulas ou comprimidos. A absorção do omeprazol é rápida, com o pico dos níveis plasmáticos a ocorrer aproximadamente 1-2 horas após a toma. 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%.

#### Metabolismo

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 omeprazol sulfona. Em 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 um 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 um 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.

### Excreção

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.

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 é devida a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem e da depuração sistémica causada provavelmente por uma inibição do 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 da função hepática

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 da função renal

A farmacocinética de omeprazol, incluindo a biodisponibilidade sistémica 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).

#### Doentes pediátricos

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 hipergastrinémia sustentada secundária à inibição ácida. Resultados similares foram observados após tratamento com antagonistas dos recetores H<sub>2</sub>, inibidores da bomba de protões e após fundectomia parcial. Assim, estas alterações não são devidas a um efeito direto de qualquer substância ativa individual.

## 6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

### 6.1 Lista dos excipientes

Esferas de açúcar (microgrânulos de sacarose e amido de milho)  
Carboximetilamido sódico  
Laurilsulfato de sódio  
Povidona  
Oleato de potássio  
Ácido oleico  
Hipromelose  
Copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etilo (1:1)  
Citrato de trietilo  
Dióxido de titânio (E171)  
Talco

A cápsula gastrorresistente de celulose

Cabeça:

Carragenina  
Cloreto de potássio  
Dióxido de titânio (E171)  
Azul brilhante (E133)  
FD & C vermelho nº. 40  
Hipromelose  
Água

Corpo:

Carragenina  
Cloreto de potássio  
Dióxido de titânio (E171)  
Amarelo-sol FCF  
Hipromelose  
Água

Tinta de Impressão:

Shellac  
Etanol  
Álcool isopropílico  
Propilenoglicol (E1520)  
Butanol  
Povidona  
Hidróxido de sódio  
Dióxido de titânio (E171)

## 6.2 Incompatibilidades

Não são conhecidas se forem seguidas as instruções na posologia e modo de administração (ver secção 4.2)

## 6.3 Prazo de validade

2 anos.

#### 6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar acima de 25°C.

#### 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister Alu/Alu

Cada embalagem contém 14, 28 e 56 cápsulas

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

#### 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Não existem requisitos especiais.

### 7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daquimed - Comércio de Produtos Farmacêuticos SA.  
Av. Associação Comercial e Industrial de Gondomar, nº. 330  
Zona Industrial da Portelinha  
4510-688 Fânzeres  
Portugal  
Tel: 22 9363761  
Fax: 22 9363763  
E-Mail: comercial@daquimed.com

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

Nº. de Registo: 4195483 – 14 cápsulas gastrorresistentes, 20 mg, blisters Alu/Alu  
Nº. de Registo: 4195582 – 28 cápsulas gastrorresistentes, 20 mg, blisters Alu/alu  
Nº. de Registo: 5247580 – 56 cápsulas gastrorresistentes, 20 mg, blisters Alu/Alu

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

Data da primeira autorização: 30 de dezembro de 2002

### 10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO