

Gastrium

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.

Cápsulas Duras de Liberação Retardada

40 mg

BULA PARA PROFISSIONAL DE SAÚDE

Bula de acordo com a Resolução-RDC nº 47/2009

I- IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

GASTRIUM
omeprazol

MEDICAMENTO SIMILAR EQUIVALENTE AO MEDICAMENTO DE REFERÊNCIA

APRESENTAÇÃO

Cápsulas duras de liberação retardada de 40 mg: embalagem com 28 cápsulas.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 2 ANOS E COM MAIS DE 20 KG)

COMPOSIÇÃO

Cada cápsula dura com microgrânulos de Gastrium contém:

omeprazol40 mg
Excipientes: sacarose, manitol, carbonato de cálcio, fosfato de sódio dibásico, laurilsulfato de sódio, metilparabeno sódico, propilparabeno, povidona, hipromelose, copolímero de ácido metacrílico e acrilato de etila, dietilftalato, dióxido de titânio, talco, polissorbato 80, hidróxido de sódio, gelatina, azul brilhante e óxido de ferro amarelo.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento está indicado para:

- **Tratamento da úlcera duodenal ativa**

As cápsulas duras de liberação retardada de Gastrium são indicadas para o tratamento a curto prazo da úlcera duodenal ativa em adultos.

- **Tratamento da úlcera gástrica benigna ativa**

As cápsulas duras de liberação retardada de Gastrium são indicadas para o tratamento a curto prazo (4 a 8 semanas) para úlcera gástrica benigna ativa em adultos.

- **Erradicação do *Helicobacter pylori* para reduzir o risco de recorrência da úlcera duodenal**

Terapia tripla

As cápsulas duras de liberação retardada de omeprazol em combinação com claritromicina e amoxicilina são indicadas para o tratamento de pacientes com infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal (ativa ou com histórico de até 1 ano) para erradicar o *H. pylori* em adultos.

Terapia dupla

As cápsulas duras de liberação retardada de omeprazol em combinação com claritromicina são indicadas para o tratamento de pacientes com infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal para erradicar o *H. pylori* em adultos.

Entre os pacientes que não respondem à terapia dupla de omeprazol cápsulas de liberação retardada em combinação com claritromicina, existe maior probabilidade de desenvolvimento de resistência à claritromicina em comparação com a terapia tripla.

Em pacientes que não respondem à terapia dupla, testes de sensibilidade devem ser feitos. Se a resistência à claritromicina for demonstrada ou o teste de sensibilidade não for possível, terapia antimicrobiana alternativa deve ser instituída.

- **Tratamento da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) sintomático**

As cápsulas duras de liberação retardada de omeprazol são indicadas para o tratamento da azia e outros sintomas associada à DRGE por até 4 semanas em pacientes acima de 2 anos e com mais de 20 Kg.

- **Tratamento da esofagite erosiva (EE) devido à DRGE mediada por ácido**

As cápsulas duras de liberação retardada de omeprazol são indicadas para o tratamento de curta duração (4 a 8 semanas) de EE devido à DRGE mediada por ácido que foi diagnosticada por endoscopia em pacientes acima de 2 anos e com mais de 20 Kg.

Se um paciente não responder a 8 semanas de tratamento, podem ser administradas mais 4 semanas de tratamento. Se houver recorrência de sintomas de EE ou DRGE (por exemplo, azia), ciclos adicionais de 4 a 8 semanas de cápsulas de liberação retardada de omeprazol podem ser considerados.

- **Manutenção da cicatrização de esofagite erosiva (EE) devido a DRGE mediada por ácido**

Cápsulas duras de liberação retardada de omeprazol são indicadas para a manutenção da cicatrização de EE, devido à DRGE mediada por ácido em pacientes acima de 2 anos e com mais de 20 Kg.

- **Condições hipersecretoras patológicas em adultos**

As cápsulas duras de liberação retardada de omeprazol são indicadas para o tratamento a longo prazo de condições hipersecretoras patológicas (por exemplo, síndrome de Zollinger-Ellison, adenomas endócrinos múltiplos e mastocitose sistêmica) em adultos

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

- **Úlcera duodenal ativa**

A maioria dos pacientes se recupera em quatro semanas. Alguns pacientes podem precisar de mais quatro semanas de tratamento.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado por placebo de 147 pacientes com úlcera duodenal endoscopicamente documentada, a porcentagem de pacientes curados (por protocolo) em 2 e 4 semanas foi significativamente maior com 20 mg de omeprazol uma vez ao dia do que com placebo ($p \leq 0,01$).

Tratamento da úlcera duodenal ativa % de pacientes curados

	Omeprazol 20 mg pela manhã (n=99)	Placebo pela manhã (n=48)
Semana 2	41*	13
Semana 4	75*	27

*($p \leq 0,01$)

O alívio completo da dor diurna e noturna ocorreu significativamente mais rápido ($p \leq 0,01$) em pacientes tratados com omeprazol 20 mg do que em pacientes tratados com placebo. No final do estudo, significativamente mais pacientes que receberam omeprazol tiveram alívio completo da dor durante o dia ($p \leq 0,05$) e da dor noturna ($p \leq 0,01$).

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, de 293 pacientes com úlcera duodenal endoscopicamente documentada, a porcentagem de pacientes curados (por protocolo) em 4 semanas foi significativamente maior com omeprazol 20 mg uma vez ao dia do que com ranitidina 150 mg duas vezes ao dia ($p < 0,01$).

Tratamento da úlcera duodenal ativa % de pacientes curados

	Omeprazol 20 mg pela manhã (n=145)	Ranitidina 150 mg duas vezes ao dia (n=148)
Semana 2	42	34
Semana 4	82*	63

*($p < 0,01$)

A cicatrização ocorreu significativamente mais rápido em pacientes tratados com omeprazol do que naqueles tratados com ranitidina 150 mg duas vezes ao dia ($p < 0,01$).

Em um estudo duplo-cego, randomizado, multinacional estrangeiro, de 105 pacientes com úlcera duodenal endoscopicamente documentada, 20 mg e 40 mg de omeprazol foram comparados com 150 mg duas vezes ao dia de ranitidina às 2, 4 e 8 semanas. Em 2 e 4 semanas ambas as doses de omeprazol foram estatisticamente superiores (por protocolo) à ranitidina, mas 40 mg não foi superior a 20 mg de omeprazol, e em 8 semanas não houve diferença significativa entre nenhuma das drogas ativas.

Tratamento da úlcera duodenal ativa % de pacientes curados

	Omeprazol		Ranitidina
	20 mg (n=34)	40 mg (n=36)	150 mg duas vezes ao dia (n=35)
Semana 2	83*	83*	53
Semana 4	97*	100*	82
Semana 8	100	100	94

*($p \leq 0,01$)

• Erradicação de *H. pylori* em pacientes com doença ulcerosa duodenal

A erradicação do *H. pylori* demonstrou reduzir o risco de recorrência da úlcera duodenal também em esquemas de terapia múltipla.

Terapia tripla (omeprazol / claritromicina / amoxicilina)

Três estudos clínicos randomizados, duplo-cegos, em pacientes com infecção por *H. pylori* e doença ulcerosa duodenal ($n = 558$) compararam omeprazol, claritromicina e amoxicilina com claritromicina e amoxicilina. Dois estudos (1 e 2) foram realizados em pacientes com úlcera duodenal ativa, e o outro estudo (3) foi realizado em pacientes com histórico de úlcera duodenal nos últimos 5 anos, mas sem úlcera presente no momento do estudo. O regime posológico nos estudos foi omeprazol 20 mg duas vezes ao dia mais claritromicina 500 mg duas vezes ao dia mais amoxicilina 1 g duas vezes ao dia por 10 dias; ou claritromicina 500 mg duas vezes ao dia mais amoxicilina 1 g duas vezes ao dia por 10 dias. Nos estudos 1 e 2, os pacientes que tomaram o regime de omeprazol também receberam 18 dias adicionais de omeprazol 20 mg uma vez ao dia. Os desfechos estudados foram a erradicação do *H. pylori* e a cura da úlcera duodenal (estudos 1 e 2 apenas). O status do *H. pylori* foi determinado pelo CLOtest®, histologia e cultura nos três estudos. Para um determinado paciente, *H. pylori* foi considerado erradicado se pelo menos dois desses testes fossem negativos, e nenhum fosse positivo.

A combinação de omeprazol mais claritromicina e amoxicilina foi eficaz na erradicação de *H. pylori*.

Taxas de Erradicação de *H. pylori* por Protocolo e Intenção de Tratar % de Pacientes Curados [Intervalo de Confiança de 95%]

	Omeprazol + Claritromicina + Amoxicilina		Claritromicina + Amoxicilina	
	Por protocolo ¹	Intenção de tratar ²	Por protocolo ¹	Intenção de tratar ²
Estudo 1	77 ³ [64, 86] (n=64)	69 ³ [57, 79] (n=80)	43 [31, 56] (n=67)	37 [27, 48] (n=84)
Estudo 2	78 ³ [67, 88] (n=65)	73 ³ [61, 82] (n=77)	41 [29, 54] (n=68)	36 [26, 47] (n=83)
Estudo 3	90 ³ [80, 96] (n=69)	83 ³ [74, 91] (n=84)	33 [24, 44] (n=93)	32 [23, 42] (n=99)

¹Os pacientes foram incluídos na análise se tivessem úlcera duodenal confirmada (úlcera ativa, estudos 1 e 2; história de úlcera em 5 anos, estudo 3) e infecção por *H. pylori* no início do estudo, definida como pelo menos dois dos três testes endoscópicos positivos de CLOtest®, histologia e / ou cultura.

Os pacientes foram incluídos na análise se completassem o estudo. Além disso, se os pacientes desistiram do estudo devido a um evento adverso relacionado ao medicamento do estudo, eles foram incluídos na análise como falhas de tratamento. O impacto da erradicação na recorrência da úlcera não foi avaliado em pacientes com história pregressa de úlcera.

² Os pacientes foram incluídos na análise se tivessem documentado infecção por *H. pylori* no início do estudo e tivessem confirmado a doença da úlcera duodenal. Todos os desistentes foram incluídos como falhas da terapia.

³ (p <0,05) versus claritromicina mais amoxicilina.

Terapia dupla (omeprazol / claritromicina)

Quatro estudos randomizados, duplo-cegos, multicêntricos (4, 5, 6 e 7) avaliaram omeprazol 40 mg uma vez ao dia mais claritromicina 500 mg três vezes ao dia por 14 dias, seguido por omeprazol 20 mg uma vez ao dia, (Estudos 4, 5 e 7) ou por omeprazol 40 mg uma vez ao dia (Estudo 6) por mais 14 dias em pacientes com úlcera duodenal ativa associada a *H. pylori*. Os estudos 4 e 5 foram conduzidos nos Estados Unidos e no Canadá e incluíram 242 e 256 pacientes, respectivamente. Infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal foram confirmadas em 219 pacientes no Estudo 4 e 228 pacientes no Estudo 5. Esses estudos compararam o regime de combinação com monoterapias de omeprazol e claritromicina. Os estudos 6 e 7 foram realizados na Europa e envolveram 154 e 215 pacientes, respectivamente. Infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal foram confirmadas em 148 pacientes no Estudo 6 e 208 pacientes no Estudo 7. Esses estudos compararam o regime de combinação com a monoterapia com omeprazol. Os resultados das análises de eficácia para estes estudos são descritos abaixo. A erradicação do *H. pylori* foi definida como ausência de teste positivo (cultura ou histologia) em 4 semanas após o término do tratamento, e dois testes negativos foram necessários para serem considerados erradicados de *H. pylori*. Na análise por protocolo, os seguintes pacientes foram excluídos: desistentes, pacientes sem resultados dos testes clínicos para *H. pylori* pós-tratamento, e pacientes que não foram avaliados para erradicação de *H. pylori* porque tinham úlcera ao final do tratamento.

A combinação de omeprazol e claritromicina foi efetiva na erradicação de *H. pylori*.

Taxas de erradicação de *H. pylori* (a análise por protocolo é de 4 a 6 semanas) % de pacientes curados [intervalo de confiança de 95%]

	Omeprazol + Claritromicina	Omeprazol	Claritromicina
Estudos dos Estados Unidos			
Estudo 4	74 [60,85]* ¹ (n=53)	0 [0,7] (n=54)	31 [18,47] (n=42)
Estudo 5	64 [51,76]* ¹ (n=61)	0 [0,6] (n=59)	39 [24,55] (n=44)
Estudos não americanos			
Estudo 6	83 [71,92] ¹ (n=60)	1 [0,7] (n=74)	N/A
Estudo 7	74 [64,83] ¹ (n=86)	1 [0,6] (n=90)	N/A

* Estatisticamente significativamente maior do que a monoterapia com claritromicina (p <0,05)

¹ Estatisticamente significativamente maior do que a monoterapia com omeprazol (p <0,05)

A cicatrização da úlcera não foi significativamente diferente quando a claritromicina foi adicionada ao tratamento com omeprazol em comparação com o tratamento com omeprazol isoladamente.

A combinação de omeprazol e claritromicina foi eficaz na erradicação do *H. pylori* e reduziu da recorrência da úlcera duodenal.

Taxas de recorrência de úlcera duodenal por estado de erradicação de *H. pylori* % de pacientes com recorrência de úlcera

Estudos Americanos ² 6 meses após tratamento	<i>H. pylori</i> erradicado ¹	<i>H. pylori</i> não erradicado ¹
Estudo 4	35 ⁴ (n=49)	60 (n=88)
Estudo 5	8 ⁴ (n=53)	60 (n=106)
Estudos não americanos³ 6 meses após tratamento		
Estudo 6	5 ⁴ (n=43)	46 (n=78)
Estudo 7	6 ⁴ (n=53)	43 (n=107)
12 meses após tratamento		
Estudo 6	5 ⁴ (n=39)	68 (n=71)

¹ Estado de erradicação do *H. pylori* foi avaliado no mesmo momento que a recorrência da úlcera

² Resultados combinados para o tratamento com omeprazol + claritromicina, omeprazol e claritromicina

³ Resultados combinados para o tratamento com omeprazol + claritromicina e omeprazol.

⁴ (p ≤0,01) versus proporção com recorrência de úlcera duodenal que não tinham *H. pylori* erradicado.

Úlcera gástrica benigna ativa

Num estudo multicêntrico, duplo-cego, dos EUA, de 40 mg de omeprazol uma vez ao dia, 20 mg uma vez ao dia, e placebo em 520 pacientes com úlcera gástrica diagnosticada endoscopicamente, os seguintes resultados foram obtidos.

Tratamento de úlcera gástrica % de pacientes curados (todos os pacientes tratados)

	Omeprazol 20 mg uma vez ao dia (n=202)	Omeprazol 40 mg uma vez ao dia (n=214)	Placebo (n=104)
Semana 4	47.5 ¹	55.6 ¹	30.8
Semana 8	74.8 ¹	82.7 ^{1,2}	48.1

¹ (p <0,01) omeprazol 40 mg ou 20 mg *versus* placebo.

² (p <0,05) omeprazol 40 mg *versus* 20 mg.

Para os grupos estratificados de pacientes com tamanho de úlcera menor ou igual a 1 cm, nenhuma diferença nas taxas de cicatrização entre 40 mg e 20 mg foi detectada em 4 ou 8 semanas. Para pacientes com tamanho de úlcera maior que 1 cm, 40 mg foi significativamente mais eficaz que 20 mg em 8 semanas.

Em um estudo estrangeiro, multinacional, duplo-cego de 602 pacientes com úlcera gástrica diagnosticada endoscopicamente, omeprazol 40 mg uma vez ao dia, 20 mg uma vez ao dia e ranitidina 150 mg duas vezes ao dia foram avaliados.

Tratamento de úlcera gástrica % de pacientes curados (todos os pacientes tratados)

	Omeprazol		Ranitidina
	20 mg uma vez ao dia (n=200)	40 mg uma vez ao dia (n=187)	150 mg duas vezes ao dia (n=199)
Semana 4	63.5	78.1 ^{1,2}	56.3
Semana 8	81.5	91.4 ^{1,2}	78.4

¹(p <0,01) omeprazol 40 mg *versus* ranitidina.

²(p <0,01) omeprazol 40 mg *versus* 20 mg.

DRGE sintomático

Um estudo controlado por placebo foi realizado na Escandinávia para comparar a eficácia do omeprazol 20 mg ou 10 mg uma vez ao dia por até 4 semanas no tratamento da azia e outros sintomas em pacientes com DRGE sem EE. Os resultados são mostrados abaixo.

% Resultado Sintomático Bem-Sucedido*

	Omeprazol 20 mg a.m.	Omeprazol 10 mg pela manhã	Placebo pela manhã
Todos os pacientes	46 ^{1,2} (n=205)	31 ² (n=199)	13 (n=105)
Pacientes com DRGE confirmada	56 ^{1,2} (n=115)	36 ² (n=109)	14 (n=59)

*Definido como resolução completa de azia

¹ (p <0.005) *versus* 10 mg.

² (p <0.005) *versus* placebo

EE devido a DRGE mediada por ácido

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, de 20 mg ou 40 mg de cápsulas de liberação retardada de omeprazol em pacientes com sintomas de DRGE e EE diagnosticado com endoscopia de grau 2 ou acima, as porcentagens de cura (por protocolo) foram as seguintes:

	Omeprazol 20 mg (n=83)	Omeprazol 40 mg (n=87)	Placebo (n=43)
Semana 4	39 ¹	45 ¹	7
Semana 8	74 ¹	75 ¹	14

¹ (p <0.01) omeprazol *versus* placebo.

Neste estudo, a dose de 40 mg não foi superior à dose de 20 mg de omeprazol na taxa percentual de cicatrização. Outros ensaios clínicos controlados também demonstraram que o omeprazol é eficaz na DRGE grave. Em comparação com os antagonistas dos receptores H₂ da histamina em pacientes com EE, grau 2 ou acima, o omeprazol na dose de 20 mg foi significativamente mais eficaz que os controles ativos. O alívio completo da azia diurna e noturna ocorreu significativamente mais rápido (p <0,01) em pacientes tratados com omeprazol do que naqueles que receberam placebo ou antagonistas do receptor H₂ da histamina.

Neste e em outros cinco estudos de DRGE controlados, significativamente mais pacientes que tomaram 20 mg de omeprazol (84%) relataram alívio completo dos sintomas de DRGE do que os pacientes que receberam placebo (12%).

A eficácia das cápsulas de liberação retardada do omeprazol usadas por mais de 8 semanas em pacientes com EE não foi estabelecida.

Manutenção da cicatrização de EE devido a DRGE mediada por ácido

Estudos controlados não se estendem além de 12 meses.

Em um estudo duplo-cego, randomizado, multicêntrico, placebo controlado, dois esquemas de doses de omeprazol foram estudados em pacientes com esofagite cicatrizada endoscopicamente confirmada. Os resultados para determinar a manutenção da cura de EE são descritos na tabela a seguir.

	Omeprazol 20 mg uma vez ao dia (n=138)	Omeprazol 20 mg 3 vezes por semana (n=137)	Placebo (n=131)
Percentagem de remissão endoscópica aos 6 meses	70 ¹	34	11

¹(p <0,01) omeprazol 20 mg uma vez ao dia *versus* omeprazol 20 mg 3 dias consecutivos por semana ou placebo.

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego e internacional, omeprazol 20 mg uma vez ao dia e 10 mg uma vez ao dia foram comparados com ranitidina 150 mg duas vezes ao dia em pacientes com esofagite cicatrizada confirmada endoscopicamente. A tabela abaixo fornece os resultados deste estudo para manutenção da cicatrização de EE.

	Omeprazol 20 mg uma vez ao dia (n=131)	Omeprazol 10 mg uma vez ao dia (n=133)	Ranitidina 150 mg duas vezes ao dia (n=128)
Percentagem de remissão endoscópica aos 12 meses	77 ¹	58 ²	46

¹(p = 0,01) omeprazol 20 mg uma vez ao dia *versus* omeprazol 10 mg uma vez ao dia ou ranitidina.

²(p = 0,03) omeprazol 10 mg uma vez ao dia *versus* ranitidina.

Para manutenção após a cicatrização, em pacientes que inicialmente tinham esofagite erosiva graus 3 ou 4, 20 mg diários de omeprazol foi eficaz, enquanto 10 mg não demonstrou eficácia.

Condições hipersecretoras patológicas

Em estudos abertos de 136 pacientes com condições hipersecretoras patológicas, como a síndrome de Zollinger-Ellison (ZE) com ou sem adenomas endócrinos múltiplos, o omeprazol cápsulas de liberação retardada inibiu significativamente a secreção de ácido gástrico e controlou os sintomas associados de diarreia, anorexia e dor. Doses variando de 20 mg em dias alternados a 360 mg por dia mantiveram a secreção de ácido basal abaixo de 10 mEq / h em pacientes sem cirurgia gástrica prévia e abaixo de 5 mEq / h em pacientes com cirurgia gástrica prévia. As doses iniciais foram tituladas para a necessidade individual do paciente, e ajustes foram necessários com o tempo em alguns pacientes (vide Posologia e modo de usar). Omeprazol foi bem tolerado com doses elevadas durante períodos prolongados (> 5 anos em alguns pacientes). Na maioria dos pacientes com ZE, os níveis séricos de gastrina não foram modificados pelo omeprazol. No entanto, em alguns pacientes, a gastrina sérica aumentou para níveis superiores aos presentes antes do início da terapêutica com omeprazol. Pelo menos 11 pacientes com síndrome de ZE em tratamento a longo prazo com omeprazol desenvolveram carcinoides gástricos. Acredita-se que esses achados sejam uma manifestação da condição subjacente, que se sabe estar associada a esses tumores, em vez do resultado da administração de omeprazol (vide Reações adversas).

Estudos pediátricos para o tratamento de DRGE sintomático, tratamento de EE devido a DRGE mediada por ácido e manutenção da cicatrização de EE devido a DRGE mediada por ácido.

Tratamento de DRGE sintomático

A eficácia do omeprazol no tratamento da DRGE sintomático em pacientes pediátricos acima de 2 anos de idade baseia-se, em parte, em dados obtidos de pacientes pediátricos num estudo clínico não controlado. O estudo envolveu 113 pacientes pediátricos de 2 a 16 anos de idade com um histórico de sintomas sugestivos de DRGE sintomático. Aos pacientes foi administrada uma dose única de omeprazol (10 mg ou 20 mg, com base no peso corporal) durante 4 semanas. Resposta bem-sucedida foi definida como ausência de episódios moderados ou graves de sintomas relacionados à dor, ou vômito / regurgitação durante os últimos 4 dias de tratamento. Os resultados mostraram taxas de sucesso de 60% (9/15; 10 mg de omeprazol) e 59% (58/98; 20 mg de omeprazol), respectivamente.

Tratamento de EE devido a DRGE mediada por ácido

Num estudo de titulação de dose aberto, não controlado, para o tratamento de EE em pacientes pediátricos dos 2 aos 16 anos de idade, foram necessárias doses que variaram entre 0,7 e 3,5 mg / kg / dia (80 mg / dia). As doses foram iniciadas a 0,7 mg / kg / dia. As doses foram aumentadas em incrementos de 0,7 mg / kg / dia (se o pH intra-esofágico apresentasse um pH <4 por menos de 6% de um estudo de 24 horas). Após a titulação, os pacientes permaneceram em tratamento por 3 meses. Quarenta e quatro por cento dos pacientes foram curados com uma dose de 0,7 mg / kg de peso corporal; a maioria dos pacientes restantes foi curada com 1,4 mg / kg após um tratamento adicional de 3 meses. EE foi curada em 51 das 57 (90%) crianças que completaram o primeiro ciclo de tratamento na fase de cura do estudo.

Além disso, após 3 meses de tratamento, 33% das crianças não apresentavam sintomas gerais, 57% apresentavam sintomas leves de refluxo e 40% tinham regurgitações / vômitos menos frequentes.

Manutenção da cicatrização de EE devido a DRGE mediada por ácido

Em um estudo aberto, não controlado, de manutenção da cicatrização de EE em 46 pacientes pediátricos de 1 a 16 anos de idade, 54% dos pacientes necessitaram de metade da dose de cura. Os pacientes restantes aumentaram a dose de cura (0,7 para um máximo de 2,8 mg / kg / dia) durante todo o período de manutenção, ou retornaram para a metade da dose antes da conclusão. Dos 46 pacientes que entraram na fase de manutenção, 19 (41%) não tiveram recidiva durante o acompanhamento (intervalo de 4 a 25 meses). Além disso, a terapia de manutenção em pacientes com EE resultou em 63% dos pacientes sem sintomas gerais.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

O insumo farmacêutico ativo de Gastrium cápsula de liberação retardada é o omeprazol, um substituto benzimidazol quimicamente denominado como 5-metoxi-2-[[[(4-metoxi-3,5-dimetil-2- piridinil)metil]sulfinil]-1H benzimidazol, que inibe a secreção de ácido gástrico. Sua fórmula molecular é C₁₇H₁₉N₃O₃S, com peso molecular de 345,42.

Farmacodinâmica

Mecanismo de ação

Omeprazol pertence a uma classe de compostos antissecretórios, os benzimidazóis substituídos, que suprimem a secreção ácida gástrica pela inibição específica do sistema enzimático H⁺ / K⁺ ATPase na superfície secretora da célula parietal gástrica. Como este sistema enzimático é considerado como a bomba de ácido (próton) dentro da mucosa gástrica, o omeprazol tem sido caracterizado como um inibidor da bomba de ácido gástrico, na medida em que bloqueia a etapa final da produção de ácido. Este efeito está relacionado com a dose e leva à inibição da secreção ácida tanto basal como estimulada, independentemente do estímulo.

Atividade antissecretora

Após a administração oral, o início do efeito antissecretor do omeprazol ocorre em uma hora, com o efeito máximo ocorrendo dentro de duas horas. A inibição da secreção é de cerca de 50% do máximo às 24 horas e a duração da inibição dura até 72 horas. O efeito anti-secretor dura assim muito mais tempo do que seria esperado a partir da meia vida plasmática muito curta (menos de uma hora), aparentemente devido à ligação prolongada à enzima H⁺ / K⁺ ATPase parietal. Quando a droga é descontinuada, a atividade secretora retorna gradualmente, ao longo de 3 a 5 dias. O efeito inibitório do omeprazol na secreção ácida aumenta com a dose repetida uma vez ao dia, atingindo um platô após quatro dias.

Os resultados de numerosos estudos do efeito antissecretório de doses múltiplas de 20 mg e 40 mg de omeprazol em indivíduos saudáveis e pacientes são mostrados abaixo. O valor “máx.” representa determinações em um momento de efeito máximo (2 a 6 horas após a posologia), enquanto valores “min” são aquelas 24 horas após a última dose de omeprazol.

Variação de valores médios obtidos em vários estudos dos efeitos antissecretores do omeprazol após doses múltiplas diárias

Parâmetro	Omeprazol 20 mg		Omeprazol 40 mg	
	Max	Min	Max	Min
% de redução na produção de ácido basal	78*	58-80	94*	80-93
% de redução no pico de saída de ácido	79*	50-59	88*	62-68
% de redução em 24 horas. Acidez Intragástrica		80-97		92-94

* Estudos individuais

Doses únicas orais diárias de omeprazol variando de uma dose de 10 mg a 40 mg produziram 100% de inibição da acidez intragástrica de 24 horas em alguns pacientes.

Efeitos na gastrina sérica

Em estudos envolvendo mais de 200 pacientes, os níveis séricos de gastrina aumentaram durante as primeiras duas semanas de administração de doses terapêuticas de omeprazol uma vez ao dia, paralelamente à inibição da secreção ácida. Nenhum aumento adicional na gastrina sérica ocorreu com o tratamento continuado.

Em comparação com os antagonistas dos receptores H₂ da histamina, os aumentos médios produzidos pelas doses de 20 mg de omeprazol foram superiores (1,3 a 3,6 vezes vs. 1,1 a 1,8 vezes). Os valores de gastrina retornaram aos níveis de pré-tratamento, geralmente dentro de 1 a 2 semanas após a descontinuação da terapia.

O aumento da gastrina causa hiperplasia das células tipo enterocromafim e aumenta os níveis séricos de cromogranina A (CgA). Os níveis aumentados de CgA podem causar resultados falso-positivos em investigações diagnósticas para tumores neuroendócrinos (vide Advertências e precauções).

Efeitos nas células tipo enterocromafim (ECL)

Amostras de biopsia gástrica humana foram obtidas de mais de 3000 pacientes (crianças e adultos) tratados com omeprazol em ensaios clínicos de longa duração. A incidência de hiperplasia das células ECL nestes estudos aumentou com o tempo, no entanto, nenhum caso de carcinoides, displasia ou neoplasia de células ECL foi encontrado nesses pacientes. No entanto, estes estudos têm duração e tamanho insuficientes para descartar a possível influência da administração a longo prazo de omeprazol no desenvolvimento de quaisquer condições pré-malignas ou malignas.

Outros efeitos

Os efeitos sistêmicos do omeprazol no sistema nervoso central, cardiovascular e respiratório não foram encontrados até o momento. Omeprazol, administrado em doses orais de 30 ou 40 mg por 2 a 4 semanas, não teve efeito na função tireoidiana, no metabolismo de carboidratos ou nos níveis circulantes de paratormônio, cortisol, estradiol, testosterona, prolactina, colecistocinina ou secretina.

Não foi demonstrado efeito sobre o esvaziamento gástrico dos componentes sólido e líquido de uma refeição teste após uma dose única de 90 mg de omeprazol. Em indivíduos saudáveis, uma dose única intravenosa de omeprazol (0,35 mg / kg) não teve efeito na secreção do fator intrínseco. Não foi observado efeito sistemático dependente da dose na produção de pepsina basal ou estimulada em humanos.

No entanto, quando o pH intragástrico é mantido em 4 ou acima, a produção basal de pepsina é baixa, e a atividade da pepsina é diminuída. Assim como outros agentes que elevam o pH intragástrico, o omeprazol administrado por 14 dias em indivíduos saudáveis produziu um aumento significativo nas concentrações intragástricas de bactérias viáveis. O padrão das espécies bacterianas foi inalterado em relação ao comumente encontrado na saliva. Todas as alterações foram resolvidas dentro de três dias após a interrupção do tratamento.

O curso do esôfago de Barrett em 106 pacientes foi avaliado em um estudo duplo-cego controlado do omeprazol 40 mg duas vezes ao dia por 12 meses, seguido por 20 mg duas vezes ao dia por 12 meses ou ranitidina 300 mg duas vezes ao dia por 24 meses. Não foi observado nenhum impacto clinicamente significativo na mucosa de Barrett por terapia antissecretora. Embora o epitélio neoesquamoso tenha se desenvolvido durante a terapia antissecretora, a eliminação completa da mucosa de Barrett não foi alcançada. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos de tratamento no desenvolvimento de displasia na mucosa de Barrett e nenhum paciente desenvolveu carcinoma de esôfago durante o tratamento. Nenhuma diferença significativa entre os grupos de tratamento foi observada no desenvolvimento de hiperplasia de células ECL, gastrite atrófica, metaplasia intestinal, ou pólipos do cólon superior a 3 mm de diâmetro.

Farmacocinética

O omeprazol é um inibidor do CYP2C19 dependente do tempo, resultando em autoinibição e farmacocinética não-linear. A exposição sistêmica aumenta de maneira mais que proporcional à dose após doses orais múltiplas de omeprazol. Em comparação com a primeira dose, a exposição sistêmica ($C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-24h}) no estado de equilíbrio após administração uma vez ao dia aumentou em 61% e 62%, respectivamente, em comparação com após a primeira dose de 20 mg de omeprazol cápsulas de liberação retardada e aumentou em 118% e 175%, respectivamente, para a dose de 40 mg de omeprazol em cápsulas de liberação retardada.

Absorção

As cápsulas de liberação retardada de omeprazol contêm uma formulação de omeprazol em grânulos com revestimento entérico (porque o omeprazol é lábil a ácidos), de modo que a absorção de omeprazol só se inicia após os grânulos deixarem o estômago. A absorção é rápida, com concentrações plasmáticas máximas de omeprazol ocorrendo dentro de 0,5 a 3,5 horas. As concentrações plasmáticas máximas de omeprazol e ASC são aproximadamente proporcionais às doses até 40 mg, mas devido a um efeito de primeira passagem saturável, ocorre uma resposta superior à linear no pico da concentração plasmática e ASC com doses superiores a 40 mg. A biodisponibilidade absoluta (comparada com a administração intravenosa) é de cerca de 30 a 40% nas doses de 20 a 40 mg, devido em grande parte ao metabolismo pré-sistêmico. Em indivíduos saudáveis, a meia-vida plasmática é de 0,5 a 1 hora e a depuração corporal total é de 500 a 600 mL / min.

Com base num estudo de biodisponibilidade relativa, a ASC e $C_{\text{máx}}$ do omeprazol para suspensão oral de liberação retardada foram de 87% e 88% das do omeprazol em cápsulas de liberação retardada, respectivamente.

A biodisponibilidade do omeprazol aumenta ligeiramente após administração repetida de omeprazol cápsulas de liberação retardada.

Distribuição

A ligação às proteínas é de aproximadamente 95%.

Eliminação

Metabolismo

Omeprazol é extensamente metabolizado pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP). A maior parte do seu metabolismo é dependente do CYP2C19 polimorficamente expresso, responsável pela formação de hidroxioimeprazol, o principal metabolito no plasma. A parte restante depende de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de omeprazol sulfona.

Excreção

Após a administração oral de dose única de uma solução tamponada de omeprazol, pouco ou nenhum medicamento inalterado foi excretado na urina. A maior parte da dose (cerca de 77%) foi eliminada na urina como pelo menos seis metabólitos. Dois foram identificados como hidroxioimeprazol e o ácido carboxílico correspondente. O restante da dose foi recuperado nas fezes. Isto implica uma excreção biliar significativa dos metabólitos do omeprazol. Três metabólitos foram identificados no plasma - os derivados de sulfeto e sulfona de omeprazol e hidroxioimeprazol. Esses metabólitos têm pouca ou nenhuma atividade antissecretora.

Terapia combinada com antimicrobianos

Omeprazol 40 mg por dia foi administrado em combinação com claritromicina 500 mg a cada 8 horas para homens adultos saudáveis. As concentrações plasmáticas de omeprazol no estado de equilíbrio foram aumentadas ($C_{\max}$, ASC_{0-24} e aumentos de $T_{1/2}$ de 30%, 89% e 34%, respectivamente) pela administração concomitante de claritromicina. Os aumentos observados na concentração plasmática de omeprazol foram associados aos efeitos farmacológicos a seguir. O valor médio do pH gástrico de 24 horas foi de 5,2 quando omeprazol foi administrado sozinho e 5,7 quando coadministrado com claritromicina.

As concentrações plasmáticas de claritromicina e 14-hidroxi-claritromicina foram aumentadas pela administração concomitante de omeprazol. Para a claritromicina, a $C_{\max}$ média foi 10% maior, a $C_{\min}$ média foi 27% maior e a ASC_{0-8} média foi 15% maior quando a claritromicina foi administrada com omeprazol do que quando a claritromicina foi administrada isoladamente. Resultados semelhantes foram observados para 14-hidroxi-claritromicina, a $C_{\max}$ média foi 45% maior, a $C_{\min}$ média foi 57% maior e a ASC_{0-8} média foi 45% maior. As concentrações de claritromicina no tecido gástrico e no muco também foram aumentadas pela administração concomitante de omeprazol.

Tecido	Claritromicina	Claritromicina + Omeprazol
Antro	10,48 ± 2,01 (n=5)	19,96 ± 4,71 (n=5)
Fundo	20,81 ± 7,64 (n=5)	24,25 ± 6,37 (n=5)
Muco	4,15 ± 7,74 (n=4)	39,29 ± 32,79 (n=4)

*Média + DP (mcg/g)

Populações específicas

Idosos

A taxa de eliminação do omeprazol diminuiu um pouco nos idosos e a biodisponibilidade foi aumentada. Omeprazol estava 76% biodisponível quando uma dose única oral de 40 mg de omeprazol (solução tamponada) foi administrada a voluntários idosos saudáveis, contra 58% em voluntários jovens que receberam a mesma dose. Quase 70% da dose foi recuperada na urina como metabólitos do omeprazol e nenhum fármaco inalterado foi detectado. A depuração plasmática do omeprazol foi de 250 mL / min (cerca de metade dos jovens voluntários) e a sua meia-vida plasmática foi em média de uma hora, cerca de duas vezes a dos jovens voluntários saudáveis.

Crianças acima de 2 anos de idade

A farmacocinética do omeprazol foi investigada em pacientes pediátricos dos 2 aos 16 anos de idade.

Parâmetros farmacocinéticos de omeprazol após administração oral única e repetida em populações pediátricas em comparação com Adultos

Posologia Oral Única ou Repetida / Parâmetro	Crianças ¹ ≤ 20 Kg 2-5 anos 10 mg	Crianças ¹ > 20 Kg 6-16 anos 20 mg	Adultos ² (média 76 Kg) 23-29 anos (n=12)
Dose única			
$C_{\max}^3$ (ng/mL)	288 (n=10)	495 (n=49)	668
ASC^3 (ng h/mL)	511 (n=7)	1140 (n=32)	1220
Dose repetida			
$C_{\max}^3$ (ng/mL)	539 (n=4)	851 (n=32)	1458
ASC^3 (gh/mL)	1179 (n=2)	2276 (n=23)	3352

¹ Dados de estudos de dose única e repetida. Doses de 10, 20 e 40 mg de omeprazol como grânulos com revestimento entérico.

² Dados de um estudo de dose única e repetida. Doses de 10, 20 e 40 mg de omeprazol como grânulos com revestimento entérico.

³ Concentração plasmática ajustada a uma dose oral de 1 mg / kg.

Após doses comparáveis de mg / kg de omeprazol, as crianças mais jovens (2 a 5 anos de idade) têm ASCs mais baixas do que as crianças dos 6 aos 16 anos de idade ou adultos; As ASCs dos dois últimos grupos não diferiram (vide Posologia e modo de usar).

Raça/etnia

Verificar informações do item farmacogenômica.

Insuficiência renal

Em pacientes com insuficiência renal crônica (*clearance* de creatinina entre 10 e 62 mL / min / 1,73 m²), a disposição do omeprazol foi muito semelhante à dos indivíduos saudáveis, embora tenha havido um ligeiro aumento na biodisponibilidade. Como a excreção urinária é a principal via de excreção dos metabólitos do omeprazol, sua eliminação diminuiu proporcionalmente à diminuição do *clearance* de creatinina. Este aumento na biodisponibilidade não é considerado clinicamente significativo.

Insuficiência hepática

Em pacientes com doença hepática crônica classificada como Child-Pugh Classe A (n = 3), B (n = 4) e C (n = 1), a biodisponibilidade aumentou para aproximadamente 100% em comparação com indivíduos saudáveis, refletindo diminuição no efeito de primeira passagem. A meia-vida plasmática do fármaco aumentou para cerca de 3 horas em comparação com a meia-vida em indivíduos saudáveis de 0,5 a 1 hora.

A depuração plasmática foi em média de 70 mL / min, comparada com um valor de 500 a 600 mL / min em indivíduos saudáveis (vide Advertências e precauções - Uso em populações específicas).

Gastrium não é indicado para uso em crianças acima de 2 anos e com peso entre 10 kg a menos que 20 Kg para as indicações terapêuticas mencionadas devido a indisponibilidade deste medicamento na concentração de 10 mg.

Estudos de interação medicamentosa

Efeito do omeprazol em outras drogas

O omeprazol é um inibidor do CYP2C19, dependente do tempo e pode aumentar a exposição sistêmica de medicamentos coadministrados que são substratos do CYP2C19. Além disso, a administração de omeprazol aumenta o pH intragástrico e pode alterar a exposição sistêmica de certos fármacos que exibem solubilidade dependente do pH.

Antirretrovirais

Para alguns fármacos antirretrovirais, como a rilpivirina, atazanavir e nelfinavir, foram relatadas concentrações séricas diminuídas quando administradas em conjunto com o omeprazol (vide Interações medicamentosas)

Rilpivirina

Após doses múltiplas de rilpivirina (150 mg por dia) e omeprazol (20 mg por dia), a ASC diminuiu em 40%, $C_{\max}$ em 40% e $C_{\min}$ em 33% para a rilpivirina.

Nelfinavir

Após doses múltiplas de nelfinavir (1250 mg, duas vezes por dia) e omeprazol (40 mg por dia), a ASC diminuiu em 36% e 92%, $C_{\max}$ em 37% e 89% e $C_{\min}$ em 39% e 75% respectivamente para nelfinavir e M8.

Atazanavir

Após doses múltiplas de atazanavir (400 mg, diariamente) e omeprazol (40 mg, diariamente, 2 horas antes do atazanavir), a ASC diminuiu em 94%, $C_{\max}$ em 96% e $C_{\min}$ em 95%.

Saquinavir

Após administração múltipla de saquinavir / ritonavir (1000/100 mg), duas vezes por dia, durante 15 dias, com omeprazol 40 mg por dia, coadministrado do dia 11 ao dia 15, a ASC foi aumentada em 82%, $C_{\max}$ em 75% e $C_{\min}$ em 106%. O mecanismo por trás dessa interação não está totalmente elucidado. Por conseguinte, recomenda-se o monitoramento clínico e laboratorial da toxicidade do saquinavir durante o uso concomitante com o omeprazol.

Clopidogrel

Num estudo clínico cruzado, 72 indivíduos saudáveis receberam clopidogrel (300 mg de dose de ataque seguida de 75 mg por dia) isoladamente e com omeprazol (80 mg ao mesmo tempo que o clopidogrel) durante 5 dias. A exposição ao metabolito ativo do clopidogrel foi diminuída em 46% (Dia 1) e 42% (Dia 5) quando o clopidogrel e o omeprazol foram administrados em conjunto.

Os resultados de outro estudo cruzado em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética semelhante entre o clopidogrel (dose de ataque de 300 mg / dose de manutenção diária de 75 mg) e omeprazol 80 mg por dia quando coadministrada durante 30 dias. A exposição ao metabolito ativo do clopidogrel foi reduzida em 41% a 46% ao longo deste período de tempo.

Em outro estudo, 72 indivíduos saudáveis receberam as mesmas doses de clopidogrel e 80 mg de omeprazol, mas os medicamentos foram administrados com 12 horas de intervalo. Os resultados foram semelhantes, indicando que a administração de clopidogrel e omeprazol em momentos diferentes não impede sua interação (vide Advertências e precauções e 6. Interações medicamentosas).

Micofenolato de mofetila

A administração de omeprazol 20 mg/ duas vezes ao dia por 4 dias e uma dose única de 1000 mg de MMF (micofenolato de mofetila) aproximadamente uma hora após a última dose de omeprazol a 12 indivíduos saudáveis em um estudo cruzado resultou em uma redução de 52% no $C_{\max}$ e redução de 23% na ASC do AMF (ácido micofenólico). (vide Interações medicamentosas).

Cilostazol

Omeprazol atua como um inibidor do CYP2C19. Omeprazol, administrado em doses de 40 mg por dia durante uma semana a 20 indivíduos saudáveis em um estudo cruzado, aumentou $C_{\max}$ e a ASC do cilostazol em 18% e 26%, respectivamente. A $C_{\max}$ e ASC de um dos metabolitos ativos, 3,4 di-hidro-cilostazol, que tem 4 a 7 vezes a atividade do cilostazol, aumentaram 29% e 69%, respectivamente. Espera-se que a administração concomitante de cilostazol com omeprazol aumente as concentrações de cilostazol e do metabolito ativo acima mencionado (vide Interações medicamentosas).

Diazepam

A administração concomitante de omeprazol 20 mg uma vez ao dia e diazepam 0,1 mg / kg administrados por via intravenosa resultou em uma redução de 27% na depuração e 36% na meia-vida do diazepam (vide Interações medicamentosas).

Digoxina

A administração concomitante de omeprazol 20 mg uma vez por dia e digoxina em indivíduos saudáveis aumentou a biodisponibilidade da digoxina em 10% (30% em dois indivíduos) (vide Interações medicamentosas).

Efeito de outras drogas no omeprazol

Voriconazol

A administração concomitante de omeprazol e voriconazol (um inibidor combinado de CYP2C19 e CYP3A4) resultou em mais do que o dobro da exposição ao omeprazol.

Quando o voriconazol (400 mg a cada 12 horas durante um dia, seguido de 200 mg uma vez ao dia durante 6 dias) foi administrado com omeprazol (40 mg uma vez por dia durante 7 dias) a indivíduos saudáveis, o estado estacionário $C_{\text{máx}}$ e ASC_{0-24} de omeprazol aumentou significativamente em média de 2 vezes (IC de 90%: 1,8 e 2,6) e 4 vezes (IC de 90%: 3,3 e 4,4), respectivamente, quando comparado ao omeprazol sem voriconazol (vide Interações medicamentosas).

Microbiologia

A terapia dupla com omeprazol e claritromicina e a terapia tripla com omeprazol, claritromicina e amoxicilina demonstraram ser ativas contra a maioria das cepas de *Helicobacter pylori* *in vitro* e em infecções clínicas (vide RESULTADOS DE EFICÁCIA)

Helicobacter pylori

O teste de sensibilidade de isolados de *H. pylori* foi realizado para amoxicilina e claritromicina usando a metodologia de diluição em ágar¹, e as concentrações inibitórias mínimas (CIMs) foram determinadas.

Procedimentos padronizados de teste de sensibilidade requerem o uso de microrganismos de controle de laboratório para controlar os aspectos técnicos dos procedimentos laboratoriais.

Resistência ao pré-tratamento

As taxas de resistência pré-tratamento com claritromicina foram de 3,5% (4/113) nos estudos de terapia dupla com omeprazol/claritromicina (4 e 5) e 9,3% (41/439) nos estudos de terapia tripla com omeprazol/claritromicina/amoxicilina (1, 2 e 3).

Isolados sensíveis ao pré-tratamento com amoxicilina ($\leq 0,25$ mcg/mL) foram encontrados em 99,3% (436/439) dos pacientes nos estudos de terapia tripla com omeprazol/claritromicina/amoxicilina (1, 2 e 3). Concentrações inibitórias mínimas (CIMs) pré-tratamento com amoxicilina $> 0,25$ mcg/mL ocorreram em 0,7% (3/439) dos pacientes, todos os quais estavam no braço do estudo de claritromicina e amoxicilina. Um paciente apresentou uma concentração inibitória mínima (CIM) de amoxicilina pré-tratamento não confirmada de > 256 mcg/mL pelo Etest[®].

Resultados do pré-tratamento com claritromicina			Resultados do pós-tratamento com claritromicina			
	<i>H. pylori</i> negativo - erradicado		<i>H. pylori</i> positivo - não erradicado Resultados de sensibilidade pós-tratamento			
			S ¹	I ¹	R ¹	Sem CIM
Terapia dupla – (omeprazol 40 mg uma vez ao dia/claritromicina 500 mg três vezes ao dia por 14 dias seguido de omeprazol 20 mg uma vez ao dia por mais 14 dias) (Estudos 4, 5)						
Sensível ¹	108	72	1		26	9
Intermediário ¹	1				1	
Resistente ¹	4				4	
Terapia Tripla – (omeprazol 20 mg duas vezes ao dia/claritromicina 500 mg duas vezes ao dia/amoxicilina 1 g duas vezes ao dia por 10 dias – Estudos 1, 2, 3; seguido de omeprazol 20 mg uma vez ao dia por mais 18 dias – Estudos 1, 2)						
Sensível ¹	171	153	7		3	8
Intermediário ¹						
Resistente ¹	14	4	1		6	3

* Inclui apenas pacientes com resultados de teste de sensibilidade à claritromicina pré-tratamento.

¹ Sensível (S) CIM $\leq 0,25$ mcg/mL, Intermediário (I) CIM 0,5 a 1 mcg/mL, Resistente (R) CIM ≥ 2 mcg/mL.

Pacientes não erradicados de *H. pylori* após terapia tripla com omeprazol/claritromicina/amoxicilina ou terapia dupla com omeprazol/claritromicina provavelmente terão isolados de *H. pylori* resistentes à claritromicina. Portanto, o teste de sensibilidade à claritromicina deve ser feito, se possível. Pacientes com *H. pylori* resistente à claritromicina não devem ser tratados com: terapia dupla com omeprazol/claritromicina, terapia tripla com omeprazol/claritromicina/amoxicilina ou outros esquemas que incluam claritromicina como único agente antimicrobiano.

Resultados do teste de sensibilidade à amoxicilina e desfechos clínicos/bacteriológicos

Nos ensaios clínicos de terapia tripla, 84,9% (157/185) dos pacientes no grupo de tratamento com omeprazol/claritromicina/amoxicilina que apresentavam CIMs sensíveis à amoxicilina pré-tratamento ($\leq 0,25$ mcg/mL) foram erradicados de *H. pylori* e 15,1% (28 /185) falharam à terapia. Dos 28 pacientes que falharam na terapia tripla, 11 não tiveram resultados de teste de sensibilidade pós-tratamento e 17 tiveram isolados de *H. pylori* pós-tratamento com CIMs sensíveis à amoxicilina. Onze dos pacientes que falharam na terapia tripla também tiveram isolados de *H. pylori* pós-tratamento com CIMs resistentes à claritromicina.

Teste de sensibilidade para *Helicobacter pylori*

Para obter informações sobre testes de sensibilidade sobre *Helicobacter pylori*, consulte a bula de claritromicina e amoxicilina.

Efeitos na ecologia microbiana gastrointestinal

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

Farmacogenômica

A CYP2C19, uma enzima polimórfica, está envolvida no metabolismo do omeprazol. O alelo CYP2C19*1 é totalmente funcional, enquanto os alelos CYP2C19*2 e *3 não são funcionais. Existem outros alelos associados com função enzimática inexistente ou reduzida. Pacientes portadores de dois alelos totalmente funcionais são metabolizadores extensos e aqueles portadores de dois alelos com perda de função são metabolizadores fracos. Em metabolizadores extensos, o omeprazol é metabolizado principalmente pelo CYP2C19. A exposição sistêmica ao omeprazol varia de acordo com o estado metabólico do paciente: metabolizadores fracos > metabolizadores intermediários > metabolizadores extensos. Aproximadamente 3% dos caucasianos e 15 a 20% dos asiáticos são metabolizadores fracos do CYP2C19. Em um estudo farmacocinético de dose única de 20 mg de omeprazol, a ASC de omeprazol em indivíduos asiáticos foi aproximadamente quatro vezes maior que em caucasianos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais (CLSI). Métodos de Diluição Sensibilidade Antimicrobiana Testes para bactérias que crescem aerobicamente; Padrão aprovado - décima edição. Documento CLSI M07- A10, Instituto de Normas Clínicas e Laboratoriais, 950 West Valley Road, Suite 2500, Wayne, Pensilvânia, 19087, EUA 2015.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Este medicamento é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida aos benzimidazóis substituídos ou a qualquer componente da formulação. Reações de hipersensibilidade podem incluir anafilaxia, choque anafilático, angioedema, broncoespasmo, nefrite tubulointersticial aguda e urticária (vide Advertências e precauções e 9. Reações adversas). Os inibidores da bomba de prótons (IBP), incluindo o omeprazol, são contraindicados em pacientes recebendo produtos contendo rilpivirina (vide Interações medicamentosas). Para informações sobre contraindicações de agentes antibacterianos (claritromicina e amoxicilina) indicados em combinação com omeprazol, consultar a seção de “Contraindicações” de suas bulas.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Presença de malignidade gástrica

Nos adultos, a resposta sintomática à terapêutica com omeprazol não exclui a presença de malignidade gástrica. Considerar acompanhamento adicional e testes diagnósticos em pacientes adultos que têm resposta subótima ou uma recidiva sintomática precoce após o término do tratamento com um IBP. Nos pacientes mais velhos, também considere uma endoscopia.

Nefrite tubulointersticial aguda

A nefrite tubulointersticial aguda foi observada em pacientes em uso de IBPs e pode ocorrer em qualquer momento durante a terapia com IBPs. Os pacientes podem apresentar sinais e sintomas variados, desde reações de hipersensibilidade sintomática até sintomas inespecíficos de diminuição da função renal (por exemplo, mal-estar, náusea, anorexia). Na série de casos relatados, alguns pacientes foram diagnosticados por biópsia e na ausência de manifestações extra-renais (por exemplo, febre, erupção cutânea ou artralgia). Descontinuar o uso de omeprazol e avaliar pacientes com suspeita de nefrite tubulointersticial aguda (vide Contraindicações).

Diarreia associada ao *Clostridium difficile*

Estudos observacionais publicados sugerem que a terapia com IBP, como o omeprazol, pode estar associada a um aumento do risco de diarreia associada ao *Clostridium difficile*, especialmente em pacientes hospitalizados. Este diagnóstico deve ser considerado para diarreia que não melhora (vide Reações adversas).

Os pacientes devem utilizar a dose mais baixa e a duração mais curta do tratamento com IBP adequado à condição em tratamento. Diarreia associada a *Clostridium difficile* foi relatada com o uso de quase todos os agentes antibacterianos. Para obter mais informações específicas sobre agentes antibacterianos (claritromicina e amoxicilina) indicados para uso em combinação com omeprazol, consulte as seções de Advertências e Precauções das bulas correspondentes.

Fratura óssea

Vários estudos observacionais publicados sugerem que a terapia com inibidores da bomba de prótons (IBP) pode estar associada a um aumento do risco de fraturas relacionadas à osteoporose no quadril, no punho ou na coluna. O risco de fratura foi aumentado em pacientes que receberam altas doses, definidas como múltiplas doses diárias, e terapia a longo prazo com IBP (um ano ou mais). Os pacientes devem utilizar a dose mais baixa e a menor duração do tratamento com IBP adequado à condição em tratamento. Os pacientes com risco de fraturas relacionadas à osteoporose devem ser tratados de acordo com as diretrizes de tratamento estabelecidas (vide Reações adversas e 8. Posologia e modo de usar - Posologia).

Reações adversas cutâneas graves

Reações adversas cutâneas graves, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e necrólise epidérmica tóxica (NET), reação medicamentosa com eosinofilia e sintomas sistêmicos e pustulose exantemática generalizada aguda (PEGA) foram relatadas em associação com o uso de IBPs. Interromper o uso de omeprazol aos primeiros sinais ou sintomas de reações adversas cutâneas graves, ou outros sinais de hipersensibilidade e considerar avaliação adicional.

Lúpus eritematoso cutâneo e sistêmico

Lúpus eritematoso cutâneo (LEC) e lúpus eritematoso sistêmico (LES) foram relatados em pacientes que tomam IBP, incluindo o omeprazol.

Esses eventos ocorreram tanto como novo início quanto como exacerbação da doença autoimune existente. A maioria dos casos de lúpus eritematoso induzido por IBP eram LEC.

A forma mais comum de LEC relatada em pacientes tratados com IBP foi LEC subaguda (LECS) e ocorreu dentro de semanas a anos após a terapia medicamentosa contínua em pacientes que vão desde bebês a idosos. Geralmente, os achados histológicos foram observados sem envolvimento de órgãos.

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é menos comumente relatado que o LEC em pacientes recebendo IBP. O LES associado a IBP é geralmente mais leve do que o LES não induzido por drogas. O início do LES ocorreu tipicamente dentro de dias a anos após o início do tratamento, principalmente em pacientes que variam de adultos jovens a idosos. A maioria dos pacientes apresentou erupção cutânea; entretanto, artralgia e citopenia também foram relatadas.

Evitar a administração de IBP por mais tempo do que indicado clinicamente. Se sinais ou sintomas consistentes com LEC, ou LES são observados em pacientes que recebem omeprazol, descontinuar o medicamento e encaminhar o paciente ao especialista adequado para avaliação. A maioria dos pacientes melhora com a descontinuação do IBP isoladamente em 4 a 12 semanas. Os testes sorológicos (por exemplo, ANA) podem ser positivos e os resultados dos testes sorológicos elevados podem levar mais tempo para serem resolvidos do que as manifestações clínicas.

Interação com o clopidogrel

Evitar o uso concomitante de omeprazol com clopidogrel. O clopidogrel é um pró-fármaco. Inibição da agregação de plaquetas por clopidogrel é inteiramente devido a um metabólito ativo. O metabolismo do clopidogrel ao seu metabólito ativo pode ser prejudicado pela utilização concomitantes de medicamentos, como o omeprazol, que inibem a atividade CYP2C19. O uso concomitante de clopidogrel com 80 mg de omeprazol reduz a atividade farmacológica do clopidogrel, mesmo quando administrados com 12 horas de intervalo. Ao usar omeprazol, considerar uma terapia antiplaquetária alternativa (vide Interações medicamentosas).

Deficiência de cianocobalamina (vitamina B-12)

O tratamento diário com qualquer medicação supressora de ácido durante um longo período de tempo (por exemplo, mais de 3 anos) pode levar à má absorção de cianocobalamina (vitamina B-12) causada por hipo ou acloridria. Relatos raros de deficiência de cianocobalamina que ocorrem com a terapia supressora de ácidos foram relatados na literatura. Este diagnóstico deve ser considerado se os sintomas clínicos consistentes com a deficiência de cianocobalamina forem observados em pacientes tratados com omeprazol.

Hipomagnesemia e metabolismo mineral

Hipomagnesemia, sintomática e assintomática, foi raramente relatada em pacientes tratados com IBPs por pelo menos três meses, na maioria dos casos após um ano de terapia. Eventos adversos graves incluem tetania, arritmias e convulsões.

A hipomagnesemia pode levar à hipocalcemia e/ou hipocalemia e pode exacerbar a hipocalcemia subjacente em pacientes de risco. Na maioria dos pacientes, o tratamento da hipomagnesemia exigiu reposição de magnésio e descontinuação do IBP.

Para pacientes com tratamento prolongado ou que tomam IBPs com medicamentos como digoxina ou drogas que podem causar hipomagnesemia (por exemplo, diuréticos), os profissionais de saúde podem considerar monitoramento dos níveis de magnésio antes do início do tratamento com IBP e periodicamente.

Considerar o monitoramento dos níveis de magnésio e cálcio antes do início do uso de omeprazol e periodicamente durante o tratamento em pacientes com risco preexistente de hipocalcemia (por exemplo, hipoparatiroidismo). Suplementar com magnésio e/ou cálcio, se necessário. Se a hipocalcemia for refratária ao tratamento, considerar a descontinuação do IBP.

Interação com erva-de-são-jão ou rifampicina

Os medicamentos que induzem CYP2C19 ou CYP3A4 (como a erva-de-são-jão ou rifampicina) podem diminuir substancialmente as concentrações de omeprazol (vide Interações medicamentosas). Evitar o uso concomitante de omeprazol com a erva-de-são-jão ou rifampicina.

Interações com investigações diagnósticas para tumores neuroendócrinos

Os níveis séricos de cromogranina A (CgA) aumentam de forma secundária às diminuições da acidez gástrica induzidas por drogas. O aumento do nível de CgA pode causar resultados falso-positivos em investigações diagnósticas para tumores neuroendócrinos. Os profissionais de saúde devem interromper temporariamente o tratamento com omeprazol pelo menos 14 dias antes de avaliar os níveis de CgA e considerar a repetição do teste se os níveis iniciais de CgA forem altos. Se forem realizados testes em série (por exemplo, para monitoramento), o mesmo laboratório comercial deve ser usado para testes, pois os intervalos de referência entre os testes podem variar (vide

Interação com metotrexato

A literatura sugere que o uso concomitante de IBP com metotrexato (principalmente em altas doses) pode elevar e prolongar os níveis séricos de metotrexato e/ou do seu metabólito, possivelmente levando a toxicidades de metotrexato. Em altas doses de administração de metotrexato, uma suspensão temporária do IBP pode ser considerada em alguns pacientes (vide Interações medicamentosas).

Pólipos de glândulas fúndicas

O uso de IBP está associado a um risco aumentado de pólipos de glândulas fúndicas que aumenta com o uso prolongado, especialmente após um ano. A maioria dos usuários de IBP que desenvolveram pólipos de glândulas fúndicas eram assintomáticos e os pólipos de glândulas fúndicas foram identificados acidentalmente na endoscopia. Usar a menor duração da terapia com IBP apropriada à condição em tratamento.

Uso em populações específicas

Gravidez

Não existem estudos adequados e bem controlados com o omeprazol em mulheres grávidas. Dados epidemiológicos disponíveis não demonstram um risco aumentado de má formação congênita grave ou outros resultados adversos na gravidez com uso de omeprazol no primeiro trimestre.

Ainda, estudos de reprodução em ratos e coelhos resultaram em letalidade embrionária dose-dependente em doses de omeprazol que foram de aproximadamente 3,4 a 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg (com base numa área de superfície corporal para uma pessoa com 60 kg).

Teratogenicidade não foi observada em estudos de reprodução animal com administração oral de esomeprazol (um enantiômero de omeprazol) magnésio em ratos e coelhos durante a organogênese com doses cerca de 68 vezes e 42 vezes, respectivamente, uma dose oral humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol (com base na área de superfície corporal para uma pessoa de 60 kg). Alterações na morfologia óssea foram observadas em filhotes de ratos tratados durante a maior parte da gravidez e lactação com doses iguais ou superiores a aproximadamente 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg de esomeprazol, ou 40 mg de omeprazol. Quando a administração materna estava restrita apenas à gestação, não havia efeitos na morfologia fisária dos ossos da prole em qualquer idade.

Os riscos estimados de alterações congênicas graves e aborto espontâneo para a população indicada são desconhecidos. Toda gravidez têm um risco basal de alteração congênita, perda ou outros resultados adversos. Na população geral dos Estados Unidos, o risco basal estimado de alterações congênicas graves e aborto espontâneo em gestações clinicamente reconhecidas é de 2% a 4% e 15% a 20%, respectivamente.

Dados em humanos

Quatro estudos epidemiológicos publicados compararam a frequência de anormalidades congênicas entre bebês nascidos de mulheres que usaram omeprazol durante a gravidez com a frequência de anormalidades entre bebês de mulheres expostas a antagonistas dos receptores H₂ ou outros controles.

Um estudo epidemiológico de coorte retrospectivo de base populacional do Registro Médico Sueco de Nascimento, cobrindo aproximadamente 99% das gestações, de 1995 a 1999, relatou 955 bebês (824 expostos durante o primeiro trimestre com 39 destes expostos além do primeiro trimestre e 131 expostos após o primeiro trimestre) cujas mães usaram omeprazol durante a gravidez. O número de bebês no útero expostos ao omeprazol que apresentavam qualquer malformação, baixo peso ao nascer, baixo índice de Apgar ou hospitalização foi semelhante ao número observado nessa população. O número de bebês nascidos com defeitos do septo ventricular e o número de bebês natimortos foi ligeiramente maior nos bebês expostos ao omeprazol do que o número esperado para esta população.

Um estudo de coorte retrospectivo de base populacional cobrindo todos os nascidos vivos na Dinamarca de 1996 a 2009 relatou 1.800 nascidos vivos cujas mães usaram omeprazol durante o primeiro trimestre da gravidez e 837.317 nascidos vivos cujas mães não usaram nenhum inibidor da bomba de prótons. A taxa geral de defeitos congênicos em bebês nascidos de mães com exposição ao omeprazol no primeiro trimestre foi de 2,9% e 2,6% em bebês nascidos de mães não expostas a nenhum inibidor da bomba de prótons durante o primeiro trimestre.

Um estudo de coorte retrospectivo relatou 689 mulheres grávidas expostas a bloqueadores H₂ ou omeprazol no primeiro trimestre (134 expostas a omeprazol) e 1.572 mulheres grávidas não expostas a nenhum dos dois durante o primeiro trimestre. A taxa geral de malformações em filhos nascidos de mães com exposição no primeiro trimestre ao omeprazol, um bloqueador H₂, ou não expostas foi de 3,6%, 5,5% e 4,1%, respectivamente.

Um pequeno estudo de coorte observacional prospectivo acompanhou 113 mulheres expostas ao omeprazol durante a gravidez (89% com exposições no primeiro trimestre). A taxa relatada de malformações congênicas maiores foi de 4% no grupo de omeprazol, 2% em controles expostos a não teratógenos e 2,8% em controles pareados com doença. As taxas de abortos espontâneos e eletivos, partos prematuros, idade gestacional no parto e peso médio ao nascer foram semelhantes entre os grupos.

Vários estudos relataram nenhum efeito adverso aparente de curto prazo no lactente quando uma dose única oral ou intravenosa de omeprazol foi administrada a mais de 200 mulheres grávidas como pré-medicação para cesariana sob anestesia geral.

Dados em animais

Omeprazol

Estudos reprodutivos conduzidos com omeprazol em ratos em doses orais de até 138 mg/kg/dia (cerca de 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg com base na área de superfície corporal) e em coelhos em doses de até 69,1 mg/kg /dia (cerca de 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg com base na área de superfície corporal) durante a organogênese não revelou nenhuma evidência de potencial teratogênico do omeprazol. Em coelhos, o omeprazol em uma faixa de dose de 6,9 a 69,1 mg/kg/dia (cerca de 3,4 a 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg com base na área de superfície corporal) administrado durante a organogênese produziu aumentos relacionados à dose na letalidade embrionária, reabsorções fetais e interrupções da gravidez.

Em ratos, toxicidade embrionária/fetal relacionada à dose e toxicidade de desenvolvimento pós-natal foram observadas em descendentes resultantes de pais tratados com omeprazol em 13,8 a 138,0 mg/kg/dia (cerca de 3,4 a 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg com base na área de superfície corporal), administrado antes do acasalamento até o período de lactação.

Esomeprazol

Os dados descritos abaixo foram gerados a partir de estudos usando esomeprazol, um enantiômero do omeprazol. As doses múltiplas de animal para humano são baseadas na suposição de igual exposição sistêmica ao esomeprazol em humanos após a administração oral de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol. Não foram observados efeitos no desenvolvimento embrionário em estudos de reprodução com esomeprazol magnésio em ratos em doses orais de até 280 mg/kg/dia (cerca de 68 vezes uma dose oral humana de 40 mg com base na área de superfície corporal) ou em coelhos em doses orais de até 86 mg/kg/dia (cerca de 42 vezes uma dose oral humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal) administrada durante a organogênese.

Um estudo de toxicidade de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos com parâmetros adicionais para avaliar o desenvolvimento ósseo foi realizado com esomeprazol magnésio em doses orais de 14 a 280 mg/kg/dia (cerca de 3,4 a 68 vezes uma dose oral humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal). A sobrevivência neonatal/pós-natal precoce (do nascimento ao desmame) diminuiu com doses iguais ou superiores a 138 mg/kg/dia (cerca de 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal). O peso corporal e o ganho de peso corporal foram reduzidos e atrasos neurocomportamentais ou de desenvolvimento geral no período pós-desmame imediato foram evidentes em doses iguais ou superiores a 69 mg/kg/dia (cerca de 17 vezes uma dose oral humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal). Além disso, diminuição do comprimento do fêmur, largura e espessura do osso cortical, diminuição da espessura da placa de crescimento tibial e mínima a leve hipocelularidade da medula óssea foram observadas em doses iguais ou superiores a 14 mg/kg/dia (cerca de 3,4 vezes uma dose oral humana dose de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal).

Displasia fisária no fêmur foi observada em descendentes de ratos tratados com doses orais de esomeprazol magnésio em doses iguais ou superiores a 138 mg/kg/dia (cerca de 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal).

Efeitos no osso materno foram observados em ratas grávidas e lactantes no estudo de toxicidade pré e pós-natal quando esomeprazol magnésio foi administrado em doses orais de 14 a 280 mg/kg/dia (cerca de 3,4 a 68 vezes uma dose oral humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal). Quando os ratos receberam doses desde o 7º dia de gestação até o desmame no 21º dia pós-natal, foi observada uma diminuição estatisticamente significativa no peso do fêmur materno de até 14% (em comparação com o tratamento com placebo) em doses iguais ou superiores a 138 mg/kg/dia (cerca de 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal). Um estudo de desenvolvimento pré e pós-natal em ratos com esomeprazol estrôncio (usando doses equimolares em comparação com o estudo de esomeprazol magnésio) produziu resultados semelhantes em mães e filhotes conforme descritos acima. Um estudo de toxicidade de desenvolvimento de acompanhamento em ratos com pontos de tempo adicionais para avaliar o desenvolvimento ósseo dos filhotes desde o dia 2 pós-natal até a idade adulta foi realizado com esomeprazol magnésio em doses orais de 280 mg/kg/dia (cerca de 68 vezes uma dose oral humana de 40 mg com base na área de superfície corporal) em que a administração de esomeprazol foi do 7º dia de gestação ou do 16º dia de gestação até o parto. Quando a administração materna foi confinada apenas à gestação, não houve efeitos na morfologia do osso fisário da prole em qualquer idade.

Categoria de risco na gravidez: C

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

Lactação

Dados limitados sugerem que o omeprazol pode estar presente no leite materno. Não existem dados clínicos sobre os efeitos de omeprazol no lactante amamentado ou na produção de leite. Os benefícios da amamentação para a saúde e desenvolvimento devem ser considerados em relação a necessidade clínica de omeprazol pela mãe ou em relação à qualquer potencial evento adverso na criança amamentada decorrentes de omeprazol, ou da condição subjacente da mãe.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano. O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Idosos

Omeprazol foi administrado em mais de 2000 idosos (≥65 anos de idade) em ensaios clínicos nos Estados Unidos e na Europa. Não houve diferenças na segurança e eficácia entre os idosos e jovens. Outras experiências clínicas relatadas não identificaram diferenças na resposta entre os idosos e jovens, mas a maior sensibilidade de alguns indivíduos mais velhos não pode ser descartada.

Estudos farmacocinéticos mostraram que a taxa de eliminação foi um pouco diminuída nos idosos e a biodisponibilidade foi aumentada. A depuração plasmática do omeprazol foi de 250 mL / min (cerca de metade dos jovens voluntários) e a sua meia-vida plasmática foi em média de uma hora, cerca de duas vezes a dos jovens voluntários saudáveis. No entanto, não é necessário ajuste posológico em idosos (vide Características farmacológicas).

Uso pediátrico

A segurança e eficácia das cápsulas de liberação retardada de omeprazol foram estabelecidas em pacientes pediátricos com idade acima de 2 anos para o tratamento da DRGE sintomático, tratamento de EE devido à DRGE mediada por ácido, e manutenção da cicatrização de EE devido à DRGE mediada por ácido. O uso de omeprazol para estes pacientes é apoiado por estudos adequados e bem controlados em adultos e estudos não controlados em segurança, eficácia e farmacocinética realizados em pacientes pediátricos e adolescentes.

Gastrium não é indicado para uso em crianças acima de 2 anos e com peso entre 10 kg a menos que 20 Kg para as indicações mencionadas devido a indisponibilidade deste medicamento na concentração de 10 mg.

Na população pediátrica, as reações adversas do sistema respiratório foram frequentemente relatadas na faixa etária de 2 a 16 anos. Lesões acidentais foram relatadas com frequência no grupo de 2 e 16 anos de idade (vide Reações adversas).

A segurança e a eficácia do omeprazol não foram estabelecidas em:

Pacientes com menos de 1 ano de idade para:

- Tratamento da DRGE sintomático;
- Manutenção da cicatrização de EE devido à DRGE mediada por ácido.

Pacientes pediátricos para:

- Tratamento da úlcera duodenal ativa;
- Erradicação do *H. pylori* para reduzir o risco de recorrência da úlcera duodenal;
- Tratamento de úlcera gástrica benigna ativa;
- Condições hipersecretoras patológicas.

Pacientes com menos de 1 mês de idade para qualquer indicação.

Dados de animais jovens

O esomeprazol, um enantiômero do omeprazol, mostrou diminuir o peso corporal, diminuir o ganho de peso corporal, o peso do fêmur, o comprimento do fêmur e o crescimento geral em doses orais de 34 a 68 vezes por dose diária humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal em um estudo de toxicidade em ratos jovens. Da dose animal para múltiplas doses humanas baseia-se no pressuposto de exposição sistêmica igual ao esomeprazol em humanos após administração oral de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol.

Um estudo de toxicidade de 28 dias com uma fase de recuperação de 14 dias foi realizado em ratos jovens com esomeprazol magnésio em doses de 70 a 280 mg / kg / dia (cerca de 17 a 68 vezes a dose oral humana diária de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg omeprazol com base na área de superfície corporal). Um aumento no número de mortes na dose alta de 280 mg / kg / dia foi observado quando ratos jovens receberam esomeprazol magnésio do dia 7 pós-natal até o dia 35. Além disso, doses iguais ou superiores a 140 mg / kg / dia (cerca de 34 vezes a dose oral diária humana de 40 mg de esomeprazol ou 40 mg de omeprazol com base na área de superfície corporal), produziu decréscimos relacionados com o tratamento no peso corporal (aproximadamente 14%) e ganho de peso corporal, diminuições no peso e comprimento do fêmur, e afetou o crescimento global. Achados comparáveis aos descritos acima também foram observados neste estudo com outro sal de esomeprazol, o esomeprazol estrôncio, em doses equimolares de esomeprazol.

Insuficiência hepática

Em pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh Classe A, B ou C), a exposição ao omeprazol aumentou substancialmente em comparação com indivíduos saudáveis. Recomenda-se a redução da dose de omeprazol para 10 mg uma vez ao dia em pacientes com insuficiência hepática para manutenção da cicatrização de EE. Gastrium não é indicado para pacientes com insuficiência hepática para manutenção da cicatrização de EE devido a DRGE mediada por ácido, visto que não há disponibilidade deste medicamento na concentração de 10 mg.

População asiática

Em estudos de indivíduos saudáveis, os asiáticos tiveram uma exposição aproximadamente quatro vezes maior do que os caucasianos. A redução de dosagem de omeprazol para 10 mg uma vez por dia é recomendada para pacientes asiáticos para a manutenção da cicatrização de EE. Gastrium não é indicado para a população asiática para manutenção da cicatrização de EE devido a DRGE mediada por ácido, visto que não há disponibilidade deste medicamento na concentração de 10 mg.

Carcinogênese, mutagênese, prejuízo da fertilidade

Em dois estudos de carcinogenicidade de 24 meses em ratos, o omeprazol em doses diárias de 1,7, 3,4, 13,8, 44 e 140,8 mg / kg / dia (cerca de 0,4 a 34 vezes a dose humana de 40 mg / dia, expressa numa área de superfície corporal base) produziu carcinoides de células ECL gástricas de uma maneira relacionada com a dose em ratos machos e fêmeas; a incidência deste efeito foi marcadamente mais elevada em ratos fêmeas, que tiveram níveis sanguíneos mais elevados de omeprazol. Carcinoides gástricos raramente ocorrem no rato não tratado. Além disso, a hiperplasia de células ECL estava presente em todos os grupos tratados de ambos os sexos. Num destes estudos, as fêmeas foram tratadas com 13,8 mg de omeprazol / kg / dia (cerca de 3,4 vezes a dose humana de 40 mg / dia, com base na área da superfície corporal) durante um ano e seguidas por mais um ano sem a droga. Nenhum carcinoide foi visto nestes ratos.

Um aumento da incidência de hiperplasia das células ECL relacionada com o tratamento foi observado no final de um ano (94% tratados *versus* 10% controles).

No segundo ano, a diferença entre ratos tratados e controle foi muito menor (46% vs. 26%), mas ainda mostrou mais hiperplasia no grupo tratado. Adenocarcinoma gástrico foi visto em um rato (2%). Nenhum tumor similar foi observado em ratos, machos ou fêmeas, tratados por dois anos. Para esta espécie de rato, nenhum tumor semelhante foi observado historicamente, mas uma descoberta envolvendo apenas um tumor é difícil de interpretar. Num estudo de toxicidade de 52 semanas em ratos *Sprague-Dawley*, astrocitomas cerebrais foram encontrados num pequeno número de machos que receberam omeprazol a níveis de dose de 0,4, 2 e 16 mg / kg / dia (cerca de 0,1 a 3,9 vezes a dose humana de 40 mg / dia, com base numa área de superfície corporal base). Não foram observados astrocitomas em ratos fêmeas neste estudo. Num estudo de carcinogenicidade de 2 anos em ratos *Sprague-Dawley*, não foram encontrados astrocitomas em machos ou fêmeas com a dose elevada de 140,8 mg / kg / dia (cerca de 34 vezes a dose humana de 40 mg / dia com base na área de superfície corporal). Um estudo de carcinogenicidade de 78 semanas do omeprazol em camundongos não mostrou aumento na ocorrência de tumores, mas o estudo não foi conclusivo. Um estudo de carcinogenicidade de 26 semanas com camundongos transgênicos p53 (+/-) não foi positivo. O omeprazol foi positivo para efeitos clastogênicos em um ensaio de aberração cromossômica de linfócitos humanos *in vitro*, em um dos dois testes de micronúcleos de camundongo *in vivo* e em um ensaio *in vivo* de aberração cromossômica de células de medula óssea. O omeprazol foi negativo ao teste de Ames *in vitro*, num ensaio de mutação antecipada de células de linfoma de camundongo *in vitro* e num ensaio *in vivo* de danos no DNA do fígado de camundongo. Observou-se que o omeprazol em doses orais até 138 mg / kg / dia em ratos (cerca de 34 vezes uma dose oral humana de 40 mg com base na área de superfície corporal) não teve efeito na fertilidade e no desempenho reprodutivo. Nos estudos de carcinogenicidade de 24 meses em ratos, observou-se um aumento significativo dos tumores carcinoides gástricos e da hiperplasia das células ECL em animais machos e fêmeas relacionados com a dose (vide Advertências e precauções). Também foram observados tumores carcinoides em ratos submetidos a fundectomia ou tratamento a longo prazo com outros inibidores da bomba de prótons, ou doses elevadas de antagonistas do receptor H₂.

Atenção: Contém sacarose (tipo de açúcar) abaixo de 0,25 g/cápsula e deve ser usado com cautela por portadores de Diabetes.

Este medicamento não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose e/ou com insuficiência de sacarose-isomaltase.

Atenção: Contém os corantes azul brilhante, óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio.

Orientar seu paciente quanto à quantidade do medicamento que deve ser utilizada, pois o uso acima do recomendado na bula pode causar nefropatia aguda e insuficiência renal.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

As tabelas a seguir incluem medicamentos com interações medicamentosas clinicamente importantes e interação com diagnósticos quando administrados concomitantemente com omeprazol e instruções para preveni-los ou manejá-los. Consulte a bula dos medicamentos usados concomitantemente para obter mais informações sobre interações com IBPs.

Interações clinicamente relevantes que afetam medicamentos coadministrados com omeprazol e interação com diagnósticos

Antirretrovirais	
Impacto clínico:	O efeito dos IBPs nos medicamentos antirretrovirais é variável. A importância clínica e os mecanismos por trás dessas interações nem sempre são conhecidos. A exposição diminuída de alguns medicamentos antirretrovirais (por exemplo, rilpivirina, atazanavir e nelfinavir), quando usados concomitantemente com o omeprazol, pode reduzir o efeito antiviral e promover o desenvolvimento de resistência aos medicamentos. A exposição aumentada de outros fármacos antirretrovirais (por exemplo, saquinavir) quando usado concomitantemente com omeprazol pode aumentar a toxicidade. Existem outros medicamentos antirretrovirais que não resultam em interações clinicamente relevantes com o omeprazol.
Intervenção:	Produtos contendo rilpivirina: O uso concomitante com omeprazol é contraindicado (vide Contraindicações). Atazanavir: Evitar o uso concomitante de omeprazol. Ver informação de posologia na bula de atazanavir. Nelfinavir: Evitar o uso concomitante de omeprazol. Consultar a bula do nelfinavir. Saquinavir: Consultar a bula do saquinavir para monitorização da toxicidade potencial relacionada com o saquinavir. Outros antirretrovirais: Consultar a bula de medicamentos antirretrovirais específicos.
Varfarina	
Impacto clínico:	Aumento do INR e tempo de protrombina em pacientes recebendo IBP, incluindo omeprazol e varfarina concomitantemente. Aumentos no INR e no tempo de protrombina podem levar a sangramento anormal e até a morte.
Intervenção:	Monitorar o INR e o tempo de protrombina e ajustar a dose de varfarina, se necessário, para manter o intervalo alvo de INR.

Metotrexato	
Impacto clínico:	A utilização concomitante de omeprazol com metotrexato (principalmente em doses elevadas) pode elevar e prolongar as concentrações séricas de metotrexato e / ou do seu metabólito hidroximetotrexato, levando possivelmente a toxicidades do metotrexato. Não foram realizados estudos formais de interação medicamentosa com altas doses de metotrexato com IBPs (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).
Intervenção:	Uma suspensão temporária de omeprazol pode ser considerada em alguns pacientes que recebem altas doses de metotrexato.
Substratos de CYP2C19 (por exemplo, clopidogrel, citalopram, cilostazol, fenitoína, diazepam)	
Clopidogrel	
Impacto clínico:	A utilização concomitante de omeprazol 80 mg resulta na redução das concentrações plasmáticas do metabolito ativo do clopidogrel e na redução da inibição plaquetária. Não existem estudos de combinação adequados de uma dose mais baixa de omeprazol ou uma dose mais elevada de clopidogrel em comparação com a dose aprovada de clopidogrel.
Intervenção:	Evitar o uso concomitante de omeprazol. Considerar o uso de terapia alternativa antiplaquetária (vide Advertências e precauções).
Citalopram	
Impacto Clínico:	Aumento da exposição ao citalopram, levando a um aumento do risco de prolongamento do intervalo QT.
Intervenção:	Limitar a dose de citalopram a um máximo de 20 mg por dia. Ver a bula de citalopram.
Cilostazol	
Impacto Clínico:	Aumento da exposição de um dos metabólitos ativos do cilostazol (3,4-dihidro-cilostazol).
Intervenção:	Reduzir a dose de cilostazol para 50 mg duas vezes ao dia. Ver a bula de cilostazol.
Fenitoína	
Impacto Clínico:	Potencial para aumento da exposição à fenitoína.
Intervenção:	Monitorar as concentrações séricas de fenitoína. O ajuste da dose pode ser necessário para manter as concentrações terapêuticas da droga. Ver a bula de fenitoína.
Diazepam	
Impacto Clínico:	Aumento da exposição ao diazepam.
Intervenção:	Monitorar os pacientes quanto ao aumento da sedação e necessidade de redução da dose de diazepam.
Digoxina	
Impacto Clínico:	Potencial para aumento da exposição à digoxina.
Intervenção:	Monitorar as concentrações de digoxina. O ajuste da dose pode ser necessário para manter as concentrações terapêuticas da droga. Ver a bula de digoxina.
Medicamentos dependentes do pH gástrico para absorção (por exemplo, sais de ferro, erlotinibe, dasatinibe, nilotinibe, micofenolato de mofetila, cetoconazol / itraconazol)	
Impacto Clínico:	Omeprazol pode reduzir a absorção de outros medicamentos devido ao seu efeito na redução da acidez intragástrica.
Intervenção:	Micofenolato de mofetila (MMF): A administração concomitante de omeprazol em indivíduos saudáveis e em pacientes submetidos a transplante com MMF reduziu a exposição ao metabolito ativo, o ácido micofenólico (AMF), possivelmente devido a uma diminuição da solubilidade do MMF e no aumento do pH gástrico. A relevância clínica da redução da exposição ao AMF na rejeição de órgãos não foi estabelecida em pacientes transplantados que receberam omeprazol e MMF. Use omeprazol com precaução em pacientes transplantados recebendo MMF. Ver a bula de outros medicamentos dependentes do pH gástrico para absorção.
Terapia combinada com claritromicina e amoxicilina	
Impacto clínico	A administração concomitante de claritromicina com outros medicamentos pode levar a reações adversas graves, incluindo arritmias potencialmente fatais, e está contraindicada. A amoxicilina também apresenta interações medicamentosas.
Intervenção	Consultar Contraindicações, Advertências e Precauções na bula de claritromicina. Consultar Interações medicamentosas na bula de amoxicilina.
tacrolimo	
Impacto Clínico:	Potencial para aumento da exposição ao tacrolimo, especialmente em pacientes transplantados que são metabolizadores intermediários ou fracos do CYP2C19.
Intervenção:	Monitorar as concentrações sanguíneas totais de tacrolimo. O ajuste da dose pode ser necessário para manter as concentrações terapêuticas da droga. Ver a bula de tacrolimo.

Interações com investigações de tumores neuroendócrinos	
Impacto Clínico:	Os níveis séricos de cromogranina A (CgA) aumentam secundariamente à diminuição da acidez gástrica induzida por IBP. O aumento do nível de CgA pode causar resultados falso-positivos em investigações diagnósticas de tumores neuroendócrinos (vide Advertências e precauções).
Intervenção:	Parar temporariamente o tratamento com omeprazol pelo menos 14 dias antes de avaliar os níveis de CgA e considere a repetição do teste se os níveis iniciais de CgA estiverem altos. Se forem realizados testes em série (por exemplo, para monitoramento), o mesmo laboratório comercial deve ser usado para testes, pois os intervalos de referência entre os testes podem variar.
Interação com teste de estimulação de secretina	
Impacto Clínico:	Hiper resposta na secreção de gastrina em resposta ao teste de estímulo com secretina, sugerindo falsamente gastrinoma.
Intervenção:	Interromper temporariamente o tratamento com omeprazol pelo menos 14 dias antes da avaliação, para permitir que os níveis de gastrina voltem à linha de base.
Testes de urina falsos positivos para THC	
Impacto Clínico:	Houve relatos de testes de triagem de urina falso-positivos para o tetrahydrocannabinol (THC) em pacientes recebendo IBPs.
Intervenção:	Um método confirmatório alternativo deve ser considerado para verificar resultados positivos.
Outros	
Impacto Clínico:	Houve relatos clínicos de interações com outras drogas metabolizadas através do sistema do citocromo P450 (por exemplo, ciclosporina, dissulfiram).
Intervenção:	Monitorar os pacientes para determinar se é necessário ajustar a dose destes outros fármacos quando administrados concomitantemente com o omeprazol.

Interações clinicamente relevantes que afetam o omeprazol quando coadministrado com outras drogas

Indutores CYP2C19 ou CYP3A4	
Impacto Clínico:	Diminuição da exposição do omeprazol quando usado concomitantemente com fortes indutores.
Intervenção:	Erva-de-são-joão, rifampicina: evitar o uso concomitante de omeprazol (vide Advertências e Precauções). Produtos contendo ritonavir: ver bula destas drogas específicas.
Inibidores CYP2C19 ou CYP3A4	
Impacto Clínico:	Aumento da exposição ao omeprazol.
Intervenção:	Voriconazol: O ajuste da dose de omeprazol não é normalmente necessário. No entanto, em pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, que podem necessitar de doses mais elevadas, o ajuste da dose pode ser considerado. Vide a bula de voriconazol.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Armazenar em temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger 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.

Características físicas e organolépticas: cápsulas duras com corpo branco e tampa verde com microgrânulos brancos a creme ou brancos acinzentados 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

Modo de usar

Gastrium deve ser administrado via oral, antes das refeições.

Os antiácidos podem ser utilizados concomitantemente com cápsulas de Gastrium.

Gastrium deve ser ingerida inteira com água potável. A cápsula não deve ser mastigada nem esmagada. Para pacientes que tiverem dificuldade em engolir, as cápsulas podem ser abertas conforme descrito a seguir:

- Em um recipiente limpo, adicionar uma colher de sopa de purê de maçã. O purê de maçã não pode estar quente e deve ser macio o suficiente para que seja engolido pelo paciente sem a necessidade de mastigar.
 - Abrir a cápsula com cuidado para evitar perda do conteúdo.
 - Esvaziar a cápsula no recipiente onde o purê de maçã foi colocado. Tenha certeza de que não restou microgrânulos nas cápsulas.
- Misturar delicadamente os microgrânulos do medicamento com o purê de maçã. A mistura deve ser feita delicadamente para evitar que os microgrânulos sejam amassados.
- Engolir a mistura de purê de maçã com os microgrânulos imediatamente após o preparo com o auxílio de um copo de água fresca. Tenha certeza de que todos os microgrânulos foram engolidos e que não há sobras no recipiente onde fez a mistura.

A mistura não deve ser guardada para uso posterior.

- Os microgrânulos não devem ser mastigados, amassados e nem misturados com leite antes da administração.

Posologia

Posologia recomendada para adultos por indicação

A tabela a seguir demonstra a posologia recomendada de omeprazol em adultos por indicação.

Posologia para pacientes adultos por indicação.

Indicação	Posologia (via oral)	Duração do tratamento
Tratamento de úlcera duodenal ativa	20 mg por dia	4 semanas*
Erradicação do <i>Helicobacter pylori</i> para reduzir a recorrência de úlcera duodenal	Terapia Tripla Omeprazol 20 mg Amoxicilina 1000 mg Claritromicina 500 mg Tomar os 3 medicamentos 2 vezes ao dia	10 dias Em pacientes com úlcera presente no início da terapia, continuar com omeprazol 20 mg uma vez ao dia por mais 18 dias para cicatrização da úlcera e alívio dos sintomas.
	Terapia dupla Omeprazol 40 mg uma vez ao dia Claritromicina 500 mg três vezes ao dia	14 dias Em pacientes com úlcera presente no início da terapia, recomenda-se 14 dias adicionais de omeprazol 20 mg uma vez ao dia para cicatrização da úlcera e alívio dos sintomas.
Úlcera gástrica benigna ativa	40 mg uma vez ao dia	4 a 8 semanas
Tratamento de DRGE sintomático	20 mg uma vez ao dia	Até 4 semanas
Tratamento da esofagite erosiva (EE) devido a DRGE mediada por ácido	20 mg uma vez ao dia	4 a 8 semanas ¹
Manutenção da cicatrização de EE devido a DRGE mediada por ácido	20 mg uma vez ao dia**	Os estudos controlados não se estendem além de 12 meses.
Condições hipersecretoras patológicas	A dose inicial é de 60 mg uma vez ao dia; ajustar-se às necessidades do paciente. As doses diárias maiores que 80 mg devem ser administradas em doses divididas. Doses de até 120 mg três vezes ao dia foram administradas.	Enquanto clinicamente indicado. Alguns pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison foram tratados continuamente por mais de 5 anos.

* A maioria dos pacientes se recupera em 4 semanas; alguns pacientes podem necessitar de 4 semanas adicionais de terapia para alcançar a recuperação.

** Recomenda-se a redução da dose para 10 mg uma vez por dia para pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh Classe A, B ou C) e pacientes asiáticos quando usado para a manutenção da cicatrização de EE (vide Advertências e precauções - Uso em Populações específicas e vide Características farmacológicas - Farmacocinética e Farmacogenômica). Nestes casos, o uso de Gastrium não é indicado, pois não há disponibilidade deste medicamento na concentração de 10 mg.

¹ Se um paciente não responder a 8 semanas de tratamento, podem ser administradas 4 semanas adicionais de tratamento. Se houver recorrência de sintomas de EE ou DRGE (por exemplo, azia), podem ser considerados ciclos adicionais de 4 a 8 semanas de Gastrium.

Posologia pediátrica recomendada por indicação

A tabela a seguir demonstra a posologia recomendada omeprazol em pacientes pediátricos por indicação.

Posologia pediátrica recomendada por indicação

Indicação	Posologia para cápsulas de liberação retardada de omeprazol		
	Posologia e duração		
	Idade do paciente	Dose Baseada em Peso (mg) (via oral)	Posologia e duração
Tratamento de DRGE sintomático	Acima de 2 anos	Mais de 20 kg: 20 mg	Uma vez por dia até 4 semanas
Tratamento de EE devido a DRGE mediada por ácido	Acima de 2 anos	Mais de 20 kg: 20 mg	Uma vez por dia por 4 a 8 semanas*
Manutenção da cicatrização de EE devido a DRGE mediada por ácido	Acima de 2 anos	Mais de 20 kg: 20 mg	Uma vez por dia. Os estudos controlados não se estendem além de 12 meses.

* Se um paciente não responder a 8 semanas de tratamento, podem ser administradas 4 semanas adicionais de tratamento. Se houver recorrência de sintomas de EE ou DRGE (por exemplo, azia), podem ser considerados ciclos adicionais de 4 a 8 semanas de Gastrium.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência em ensaios clínicos com omeprazol

Monoterapia

Como os ensaios clínicos são conduzidos em condições muito variadas, as taxas de reações adversas observadas nos ensaios clínicos de um medicamento não podem ser comparadas diretamente com as taxas nos ensaios clínicos de outro medicamento e podem não refletir as taxas observadas na prática.

Os dados de segurança descritos a seguir refletem a exposição a cápsulas de liberação retardada de omeprazol em 3.096 pacientes de estudos clínicos em todo o mundo (465 pacientes de estudos nos EUA e 2.631 pacientes de estudos internacionais). As indicações estudadas clinicamente em ensaios nos EUA incluíram úlcera duodenal, úlcera resistente e síndrome de Zollinger-Ellison. Os ensaios clínicos internacionais foram duplo-cegos e de desenho aberto. As reações adversas mais comuns relatadas (ou seja, com uma taxa de incidência $\geq 2\%$) de pacientes tratados com omeprazol incluídos nesses estudos incluíram dor de cabeça (7%), dor abdominal (5%), náusea (4%), diarreia (4%), vômitos (3%) e flatulência (3%).

As reações adversas adicionais que foram relatadas com uma incidência $\geq 1\%$ incluíram regurgitação ácida (2%), infecção respiratória superior (2%), constipação (2%), tontura (2%), erupção cutânea (2%), astenia (1%), dor nas costas (1%) e tosse (1%).

O perfil de segurança nos estudos clínicos em pacientes com mais de 65 anos de idade foi semelhante ao de pacientes com 65 anos de idade ou menos.

O perfil de segurança nos estudos clínicos em pacientes pediátricos que receberam cápsulas de liberação retardada de omeprazol foi semelhante ao de pacientes adultos. Exclusivo para a população pediátrica, no entanto, reações adversas do sistema respiratório foram frequentemente relatadas na faixa etária de 2 a 16 anos, e lesões acidentais foram frequentemente relatadas na faixa etária de 2 a 16 anos (4%).

Experiência de ensaios clínicos com omeprazol em terapia combinada para erradicação de *H. pylori*

Em ensaios clínicos usando terapia dupla com omeprazol e claritromicina, ou terapia tripla com omeprazol, claritromicina e amoxicilina, não foram observadas reações adversas exclusivas dessas combinações de medicamentos. As reações adversas observadas foram limitadas àquelas previamente relatadas com omeprazol, claritromicina ou amoxicilina isoladamente.

Terapia dupla (omeprazol /claritromicina)

As reações adversas observadas em ensaios clínicos controlados usando terapia combinada com omeprazol e claritromicina que diferiram daquelas previamente descritas para o omeprazol isolado foram alteração do paladar (15%), descoloração da língua (2%), rinite (2%), faringite (1%) e síndrome gripal (1%).

Terapia tripla (omeprazol /claritromicina/amoxicilina)

As reações adversas mais frequentes observadas em ensaios clínicos usando terapia combinada com omeprazol, claritromicina e amoxicilina foi diarreia (14%), alteração do paladar (10%) e cefaleia (7%).

Deste modo, a frequência das reações adversas nos estudos clínicos com omeprazol pode ser classificada:

Reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$): dor de cabeça, dor abdominal, náusea, diarreia, vômitos, flatulência, regurgitação ácida, infecção do trato respiratório superior, constipação, tontura, erupção cutânea, astenia, dor nas costas e tosse.

As reações adversas consideradas graves para omeprazol são (vide Advertências e precauções):

- Nefrite tubulointersticial aguda;
- Diarreia associada a *Clostridium difficile*;
- Fratura óssea;
- Lúpus eritematoso cutâneo e sistêmico;
- Deficiência de cianocobalamina (vitamina B-12);
- Hipomagnesemia e metabolismo mineral;
- Pólipos de glândulas fúndicas.

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.

Corpo como um todo: reações de hipersensibilidade, incluindo anafilaxia, choque anafilático, angioedema, broncoespasmo, nefrite intersticial, urticária, febre; dor, fadiga, mal-estar e lúpus eritematoso sistêmico.

Cardiovasculares: dor no peito ou angina, taquicardia, bradicardia, palpitações, pressão arterial elevada e edema periférico.

Endócrinas: ginecomastia.

Gastrointestinais: pancreatite (algumas fatais), anorexia, cólon irritável, descoloração fecal, candidíase esofágica, atrofia da mucosa da língua, estomatite, inchaço abdominal, boca seca, colite microscópica e pólipos de glândulas fúndicas. Foram notificados carcinoides gastroduodenais em pacientes com síndrome Zollinger-Ellison em tratamento a longo prazo com omeprazol. Acredita-se que esse achado seja uma manifestação da condição de base, que sabidamente está associada a tais tumores.

Hepáticas: doença hepática, incluindo insuficiência hepática (algumas fatais), necrose hepática (algumas fatais), encefalopatia hepática doença hepatocelular, doença colestática, hepatite mista, icterícia e elevações dos testes de função hepática (alanina, aminotransferase, aspartato aminotransferase, gama glutamil transferase, fosfatase alcalina e bilirrubina).

Infecções e infestações: diarreia associada a *Clostridium difficile*.

Distúrbios do metabolismo e nutricionais: hipoglicemia, hipomagnesemia com ou sem hipocalcemia e/ou hipocalemia, hiponatremia e ganho de peso.

Musculoesqueléticas: fraqueza muscular, mialgia, câibras musculares, dor nas articulações, dor nas pernas e fratura óssea.

Sistema nervoso/psiquiátrico: distúrbios psiquiátricos e do sono, incluindo depressão, agitação, agressividade, alucinações, confusão, insônia, nervosismo, apatia, sonolência, ansiedade e anormalidades dos sonhos, tremores, parestesia e vertigem.

Respiratórias: epistaxe e dor faríngea.

Pele: reações cutâneas generalizadas graves, incluindo necrólise epidérmica tóxica (algumas fatais), síndrome de Stevens-Johnson, lúpus eritematoso cutâneo e eritema multiforme, fotossensibilidade, urticária, erupção, inflamação da pele, prurido, petéquias, púrpura, alopecia, pele seca e hiperidrose.

Alterações sensoriais: zumbido e perversão gustativa.

Oculares: atrofia óptica, neuropatia óptica isquêmica anterior, neurite óptica, síndrome do olho seco, irritação ocular, visão turva e visão dupla.

Sistema urinário: nefrite intersticial, hematúria, proteinúria, creatinina sérica elevada, piúria microscópica, infecção do trato urinário, glicosúria, frequência urinária, dor testicular.

Hematológicas: agranulocitose (algumas fatais), anemia hemolítica, pancitopenia, neutropenia, anemia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitose.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Foram recebidos relatos de sobredosagem com omeprazol em humanos. As doses variaram até 2400 mg (120 vezes a dose clínica recomendada habitual). As manifestações eram variáveis, mas incluíam confusão, sonolência, visão turva, taquicardia, náusea, vômito, diaforese, rubor, dor de cabeça, boca seca e outras reações adversas similares àquelas observadas na experiência clínica normal (vide Reações adversas).

Os sintomas foram transitórios e nenhum resultado clínico grave foi relatado quando o omeprazol foi administrado isoladamente. Não é conhecido nenhum antídoto específico para sobredosagem de omeprazol. Omeprazol é extensivamente ligado a proteínas e, portanto, não é prontamente dialisável. Em caso de sobredosagem, o tratamento deve ser sintomático e de suporte.

Também, 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

Registro: 1.0573.0216

Registrado por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Av. Brigadeiro Faria Lima, 201 - 20º andar
São Paulo - SP
CNPJ 60.659.463/0029-92
Indústria Brasileira

Produzido por:

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.
Rodovia Presidente Dutra, km 222,2
Guarulhos - SP

VENDA SOB PRESCRIÇÃO



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
15/10/2013	0866851/13-5	10457-SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial	VP/VPS	Cápsulas duras 20 mg
01/02/2018	0083259/18-6	10457-SIMILAR Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	Inclusão Inicial	VP/VPS	Cápsulas duras 40 mg
02/05/2018	0347804/18-1	10756 - SIMILAR - Notificação de alteração de texto de bula para adequação a intercambialidade	NA	NA	NA	NA	I - Identificação do medicamento (frase intercambialidade)	VP/VPS	Cápsulas duras 20 mg e 40 mg
27/09/2021	3811083/21-0	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VPS 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsulas duras 20 mg e 40 mg
14/10/2021	4066173/21-7	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	3850511/20-1	03/11/2020	7086 - CUMPRIMENTO DE EXIGÊNCIA	-	VP RESTRIÇÃO DE USO 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP/VPS	Cápsulas duras 20 mg e 40mg

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
							VPS RESTRIÇÃO DE USO 1. INDICAÇÕES 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA		
05/10/2022	4781615/22-8	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Cápsulas duras 40 mg
04/12/2024	1658663/24-1	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	RESTRIÇÃO DE USO VP 1. PARA QUE ESTE MEDICAMENTO É INDICADO? 2. COMO ESTE MEDICAMENTO FUNCIONA? 3. QUANDO NÃO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? 7. O QUE EU DEVO FAZER SE ESQUECER DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE CAUSAR? VPS RESTRIÇÃO DE USO 1. INDICAÇÕES	VP/VPS	Cápsulas duras 20 mg e 40 mg

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
							2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS 4. CONTRAINDICAÇÕES 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS 10. SUPERDOSE		
21/07/2025	0939492/25-3	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	VP 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS VPS 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsulas duras 20 mg e 40 mg
22/01/2026	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	15/08/2025	1085163/25-3	10523 - SIMILAR - Notificação de descontinuação definitiva de fabricação ou importação	-	VP I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO? 5. ONDE, COMO E POR QUANTO TEMPO POSSO GUARDAR ESTE MEDICAMENTO? 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? III. DIZERES LEGAIS VPS I. IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR III. DIZERES LEGAIS	VP/VPS	Cápsulas duras de liberação retardada 40 mg