

Gastrium  
(omeprazol)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.  
cápsulas  
20 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**

Cápsula dura de liberação retardada de 20 mg. Embalagem com 28 cápsulas.

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 20KG)**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula com microgrânulos de Gastrium 20 mg contém:

omeprazol ..... 20 mg

Excipientes: sacarose, manitol, carbonato de cálcio, fosfato de sódio dibásico, laurilsulfato de sódio, metilparabeno sódico, propilparabeno, povidona, hipromelose, copolímero de ácido metacrílico e metacrilato de etila, dietilftalato, dióxido de titânio, talco, polissorbatos 80 e hidróxido de sódio.

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Tratamento das úlceras pépticas benignas (gástricas ou duodenais), esofagite de refluxo, hiperacidez gástrica, prevenção de recidivas de úlceras gástricas ou duodenais e na síndrome de Zollinger-Ellison. O omeprazol também é indicado no tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* em esquemas de terapia múltipla, na proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e também na esofagite de refluxo em crianças com mais de 1 ano de idade e acima de 20kg.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

**Outros efeitos relacionados à inibição ácida:** durante tratamento de longo prazo, foi relatado aumento na frequência de cistos glandulares gástricos. Essas inibições são consequência fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis. A acidez gástrica reduzida devido a qualquer motivo, incluindo tratamento com inibidores da bomba de prótons, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica pode levar ao risco um pouco maior de infecções gastrointestinais, como por *Salmonella* e *Campylobacter*, segundo estudo de Garcia Rodriguez e Rui Gomez (1997).

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

O omeprazol é um agente inibidor específico da bomba de prótons, quimicamente denominado como 5-metoxi-2[2[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil]-1H-benzimidazol, uma mistura racêmica de dois enantiômeros que inibem a secreção ácida gástrica. Sua fórmula empírica é  $C_{17}H_{19}N_3O_3S_3$  e seu peso molecular, 345,42. O omeprazol age por inibição da  $H^+K^+ATPase$ , enzima localizada especificamente na célula parietal do estômago e responsável por uma das etapas finais no mecanismo de produção de ácido gástrico. Essa ação farmacológica, dose-dependente, inibe a etapa final da formação de ácido no estômago, proporcionando assim uma inibição altamente efetiva tanto da secreção ácida basal quanto da estimulada, independentemente do estímulo. O omeprazol atua de forma específica nas células parietais, não possuindo ação sobre os receptores de acetilcolina e histamina. A administração diária do omeprazol em dose única via oral causa rápida inibição da secreção ácida gástrica.

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

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

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

Muitos pacientes com deficiência nesse sistema enzimático serão metabolizadores lentos do omeprazol, podendo alcançar concentrações plasmáticas cinco ou mais vezes mais altas do que os pacientes com a enzima normal. Em pacientes idosos, o *clearance* plasmático do omeprazol está diminuído e a ASC da concentração plasmática está aumentada em comparação aos indivíduos jovens saudáveis. Alterações nesses parâmetros farmacocinéticos são próprias da redução do metabolismo secundário pela diminuição do fluxo e do volume sanguíneo hepático. Os metabólitos detectados, hidroxioimeprazol, sulfonomeprazol e sulfetomeprazol são inativos.

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

A administração concomitante com rilpivirina é contraindicada.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Evite o uso de inibidores da bomba de prótons por mais de 8 semanas em pacientes idosos devido ao risco de infecção por *Clostridium difficile*, perda óssea e fraturas, a menos que seja necessário.

Evite o uso com clopidogrel, erva-de-são-joão ou rifampicina.

A deficiência de vitamina B12 pode ocorrer com uso prolongado (maior que 1 a 2 anos), recomenda-se monitoramento.

A hipomagnesemia tem sido relatada em pacientes tratados com inibidores da bomba de prótons por 3 meses ou mais, recomenda-se monitoramento com uso concomitante de drogas que causam hipomagnesemia.

Orientamos o tratamento com menor duração da terapia adequada à condição que está sendo tratada, devido risco aumentado de pólipos de glândulas fúndicas, risco aumentado de diarreia associada à *Clostridium difficile* (principalmente em pacientes hospitalizados) e gastrite atrófica com uso prolongado.

A resposta sintomática à terapia não exclui a malignidade gástrica.

Risco aumentado de fratura óssea relacionada à osteoporose do quadril, pulso ou coluna vertebral com uso de inibidor da bomba de prótons, particularmente com altas doses ou uso a longo prazo.

Interromper a terapia pelo menos 14 dias antes da realização de teste de tumor neuroendócrino devido risco de resultado falso-positivo.

Caso ocorra nefrite intersticial aguda, tipicamente associada à hipersensibilidade idiopática, orienta-se que o tratamento seja descontinuado.

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

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

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

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

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

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

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

Não existem estudos adequados e bem controlados sobre o uso do omeprazol durante a gravidez e lactação. Concentrações de omeprazol foram detectadas no leite materno após a administração oral de 20 mg. O pico da concentração de omeprazol no leite materno foi menor do que 7% do pico sérico. Essa concentração corresponde a 0,004 mg de omeprazol em 200 mL de leite. Tendo em vista que o omeprazol é excretado no leite materno, o risco potencial de reações adversas sérias em lactentes e o risco potencial de tumorigenicidade mostrado pelo omeprazol em estudos de carcinogenicidade em ratos devem ser considerados para a decisão entre interromper a amamentação ou o omeprazol, levando-se em conta a importância da medicação para a mãe.

**Outros efeitos relacionados à inibição ácida:** durante tratamento em longo prazo, foi relatado aumento na frequência de cistos glandulares gástricos. Essas inibições são consequência fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem reversíveis. A acidez gástrica reduzida devido a qualquer motivo, incluindo tratamento com inibidores de bomba de prótons, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica pode levar ao risco um pouco maior de infecções gastrointestinais por *Salmonella* e *Campylobacter*, segundo estudo de Garcia Rodriguez e Ruigomez (1977).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Constam as seguintes interações medicamentosas descritas em literatura:

### **Gravidade: Contraindicada**

Medicamento: rilpivirina

Efeito da interação: diminuição do efeito terapêutico da rilpivirina.

### **Gravidade: Maior**

Medicamento: ritonavir

Efeito da interação: diminuição da exposição ao omeprazol.

Medicamento: elagolix

Efeito da interação: aumento da exposição ao omeprazol.

Medicamento: erlotinibe

Efeito da interação: redução da exposição ao erlotinibe.

Medicamento: nelfinavir

Efeito da interação: diminuição das concentrações plasmáticas e risco de diminuição do efeito terapêutico do nelfinavir.

Medicamento: saquinavir

Efeito da interação: aumento significativo na exposição ao saquinavir.

Medicamento: pazopanibe

Efeito da interação: redução da biodisponibilidade pazopanibe.

Medicamento: voriconazol

Efeito da interação: aumento das concentrações plasmáticas do omeprazol.

Medicamento: clopidogrel

Efeito da interação: redução das concentrações plasmáticas do metabólito ativo do clopidogrel e redução da atividade antiplaquetária.

Medicamento: indinavir

Efeito da interação: redução da exposição e eficácia do indinavir.

Medicamento: micofenolato de mofetila

Efeito da interação: redução da exposição do metabólito ativo do micofenolato de mofetila.

Medicamento: tacrolimo

Efeito da interação: aumento da exposição ao tacrolimo.

Medicamento: acalabrutinibe.

Efeito da interação: exposição reduzida do acalabrutinibe.

Medicamento: metotrexato.

Efeito da interação: maior concentração de metotrexato e risco aumentado de toxicidade por metotrexato.

Medicamento: sunitinibe

Efeito da interação: redução da biodisponibilidade de sunitinibe.

Medicamento: neratinibe

Efeito da interação: diminuição da solubilidade, absorção e exposição de neratinibe.

Medicamento: capecitabina

Efeito da interação: redução da biodisponibilidade da capecitabina.

Medicamento: clorazepato

Efeito da interação: risco aumentado de toxicidade de clorazepato

Medicamento: secretina

Efeito da interação: resultado falso positivo nos resultados dos testes de estimulação.

Medicamento: conivaptan

Efeito da interação: maior exposição do substrato CYP3A.

Medicamento: acetato de eslicarbazepina

Efeito da interação: maior exposição de substratos CYP2C19.

Medicamento: anfetamina

Efeito da interação: maior exposição à anfetamina.

Medicamento: dacomitinibe

Efeito da interação: menor exposição ao dacomitinibe.

Medicamento: gefitinibe

Efeito da interação: diminuição da exposição ao gefitinibe.

Medicamento: cilostazol

Efeito da interação: aumento da exposição ao cilostazol.

Medicamento: ledipasvir / sofosbuvir

Efeito da interação: diminuição da exposição ao ledipasvir e perda de eficácia.

Medicamento: dasatinibe

Efeito da interação: diminuição da concentração de dasatinibe.

Medicamento: nilotinibe

Efeito da interação: redução da eficácia do nilotinibe.

Medicamento: pexidartinibe

Efeito da interação: redução da exposição ao pexidartinibe.

Medicamento: bosutinibe

Efeito da interação: diminuição da exposição ao bosutinibe.

Medicamento: ombitasvir

Efeito da interação: aumento da concentração de ombitasvir e diminuição da concentração de omeprazol.

Medicamento: selpercatinibe

Efeito da interação: redução da exposição ao selpercatinib e da atividade antitumoral.

Medicamento: vismodegibe

Efeito da interação: redução da exposição sistêmica ao vismodegibe.

Medicamento: paritaprevir

Efeito da interação: aumento da exposição ao paritaprevir e diminuição da exposição ao omeprazol.

Medicamento: atazanavir

Efeito da interação: diminuição da exposição ao atazanavir, risco de eficácia reduzida e desenvolvimento de resistência.

Medicamento: cetoconazol

Efeito da interação: diminuição da exposição ao cetoconazol.

Medicamento: netupitante

Efeito da interação: aumento da exposição do substrato CYP3A4.

Medicamento: citalopram

Efeito da interação: aumento da exposição ao citalopram e risco de prolongamento do intervalo QT.

Medicamento: delavirdina

Efeito da interação: níveis séricos reduzidos de níveis séricos reduzidos de delavirdina.

Medicamento: dasabuvir

Efeito da interação: aumento da concentração de dasabuvir e diminuição da concentração de omeprazol.

Medicamento: escitalopram

Efeito da interação: aumento da exposição ao escitalopram.

Medicamento: velpatasvir

Efeito da interação: diminuição da exposição ao velpatasvir.

**Gravidade: Moderada**

Medicamento: fluconazol

Efeito da interação: aumento das concentrações plasmáticas de omeprazol.

Medicamento: raltegravir

Efeito da interação: aumento das concentrações séricas de raltegravir.

Medicamento: tipranavir

Efeito da interação: concentrações diminuídas de omeprazol.

Medicamento: armodafinil

Efeito da interação: aumento da exposição ao omeprazol.

Medicamento: ferro

Efeito da interação: biodisponibilidade reduzida de ferro não heme.

Medicamento: dissulfiram

Efeito da interação: pode resultar em toxicidade por dissulfiram (confusão, desorientação e alterações psicóticas).

Medicamento: levotiroxina

Efeito da interação: diminuição da eficácia da levotiroxina.

Medicamento: triazolam, midazolam, alprazolam

Efeito da interação: toxicidade por benzodiazepínicos (depressão do sistema nervoso central -SNC, ataxia e letargia).

Medicamento: varfarina

Efeito da interação: elevações dos valores séricos da INR e potencialização de efeitos anticoagulantes.

Medicamento: erva-de-são-joão

Efeito da interação: diminuição da concentração sérica de omeprazol.

Medicamento: carbamazepina

Efeito da interação: risco aumentado de toxicidade da carbamazepina.

Medicamento: *Ginkgo biloba*

Efeito da interação: redução na eficácia de omeprazol.

Medicamento: digoxina

Efeito da interação: risco aumentado de toxicidade por digoxina (náuseas, vômitos e arritmias).

Medicamento: ciclosporina

Efeito da interação: concentrações alteradas de ciclosporina.

Medicamento: risedronato

Efeito da interação: aumento da biodisponibilidade do risedronato.

Medicamento: piperaquina

Efeito da interação: aumento da exposição dos substratos CYP2C19.

Medicamento: apalutamida

Efeito da interação: resultar em menor exposição dos substratos CYP3A4, CYP2C19 ou CYP2C9.

Medicamento: rifampicina

Efeito da interação: diminuição das concentrações plasmáticas de omeprazol.

Medicamento: propranolol

Efeito da interação: aumento da exposição ao propranolol.

Medicamento: posaconazol

Efeito da interação: diminuição dos níveis plasmáticos de posaconazol.

Medicamento: fenitoína

Efeito da interação: risco aumentado de toxicidade por fenitoína (ataxia, hiperreflexia, nistagmo e tremor).

Medicamento: itraconazol

Efeito da interação: diminuição das concentrações plasmáticas de itraconazol.

**Gravidade: Menor**

Medicamento: diazepam

Efeito da interação: efeitos aumentados e prolongados do diazepam.

Medicamento: fluvastatina

Efeito da interação: aumento das concentrações séricas de fluvastatina.

Medicamento: cianocobalamina (vitamina B12)

Efeito da interação: diminuição da absorção de cianocobalamina.

Medicamento: ponatinibe

Efeito da interação: pode resultar em menor eficácia do ponatinibe.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:** as cápsulas possuem corpo pink 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**

- **Adultos**

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

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

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

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

#### - Crianças

##### **Esofagite de refluxo:**

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

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Reação comum** ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ): cefaleia, diarreia, constipação, dor abdominal, náusea, flatulência, vômito, regurgitação, infecção do trato respiratório superior, tontura, *rash*, astenia, dor nas costas e tosse.

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

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

#### - Experiência pós-comercialização

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

**Desordens cardíacas:** angina, taquicardia, bradicardia e palpitação.

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

**Desordens do ouvido e labirinto:** tido.

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

**Desordens do sistema nervoso:** tremor, letargia.

**Desordens do sistema reprodutivo e mama:** dor testicular.

**Desordens do tecido músculo esquelético e conectivo:** dor nas costas, espasmo muscular (cãibra), distúrbio muscular, fratura óssea, miosite, dor nos membros inferiores e rhabdomiólise.

**Desordens gastrintestinais:** pancreatite, cólon irritable, descoloração fecal, estomatite, colite microscópica, gastrite atrófica, polipose glandular fúndica de estômago, hipergastrinemia, esofagite, duodenite, distensão abdominal. Durante o tratamento prolongado, foi observada alta frequência de aparecimento de cistos glandulares gástricos. Essas alterações são consequências fisiológicas da pronunciada inibição da secreção ácida, sendo benignas e parecendo reversíveis.

**Desordens genéticas, familiares ou congênitas:** mutação genética.

**Desordens gerais e problemas no local de administração:** fadiga, dor no peito, edema periférico, atrofia da mucosa da língua.

**Desordens hepatobiliares:** necrose hepática, doença hepatocelular e doença coléstatia.

**Desordens metabólicas e nutricionais:** hipomagnesemia, hipoglicemia, hipercalemia, diminuição da absorção de vitamina B12, anorexia.

**Desordens oculares:** diplopia, irritação e inflamação ocular, síndrome do olho seco, atrofia óptica, neuropatia óptica isquêmica anterior e neurite óptica.

**Desordens psiquiátricas:** desordens psiquiátricas, desordens do sono, apatia, nervosismo, ansiedade e sonhos anormais.

**Desordens renais e urinárias:** polaciúria, nefrite intersticial, piúria microscópica e proteinúria, hematúria, glicosúria, lesões renais e dificuldade urinária.

**Desordens respiratórias, torácicas e mediastinais:** epistaxe, dor de garganta e dispneia.

**Desordens vasculares:** hipotensão e vasculite leucoclastica cutânea.

**Infecções e infestações:** infecções do trato urinário, pneumonia, candidíase esofágica, diarreia por *Clostridium difficile* e superinfecção.

**Investigação:** creatinina sérica elevada, aumento da pressão arterial e aumento de peso.

**Lesão, envenenamento ou complicações por procedimentos:** efeito carcinogênico.

**Neoplasias benignas, malignas e indefinidas:** câncer gastroduodenal tem sido reportado em pacientes com síndrome ZE em tratamentos longos com omeprazol e acredita-se ser uma manifestação da doença subjacente, que é conhecido por estar associado com tais tumores.

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

## 10. SUPERDOSE

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

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

**III- DIZERES LEGAIS**

MS - 1.0573.0216

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP n°. 30.138

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

Fabricado por:

**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Guarulhos - SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**0800 701 6900**  
**cac@ache.com.br**   
**8:00 h às 17:00 h (seg. a sex.)**



Gastrium  
(omeprazol)

Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.  
cápsulas  
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**

Cápsula dura de liberação retardada de 40 mg. Embalagem com 28 cápsulas.

**USO ORAL**

**USO ADULTO E PEDIÁTRICO (ACIMA DE 20KG)**

**COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula dura de Gastrium 40 mg contém:

omeprazol..... 40mg

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

**II- INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE**

**1. INDICAÇÕES**

Tratamento das úlceras pépticas benignas (gástricas ou duodenais), esofagite de refluxo, hiperacidez gástrica, prevenção de recidivas de úlceras gástricas ou duodenais e na síndrome de Zollinger-Ellison. O omeprazol também é indicado no tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori* em esquemas de terapia múltipla, na proteção da mucosa gástrica contra danos causados por anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e também na esofagite de refluxo em crianças com mais de 1 ano de idade e acima de 20kg.

**2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

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

**Outros efeitos relacionados à inibição ácida:** durante tratamento de longo prazo, foi relatado aumento na frequência de cistos glandulares gástricos. Essas inibições são consequência fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem ser reversíveis. A acidez gástrica reduzida devido a qualquer motivo, incluindo tratamento com inibidores da bomba de prótons, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica pode levar ao risco um pouco maior de infecções gastrointestinais, como por *Salmonella* e *Campylobacter*, segundo estudo de Garcia Rodriguez e Rui Gomez (1997).

**3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**Propriedades farmacodinâmicas**

O omeprazol é um agente inibidor específico da bomba de prótons, quimicamente denominado como 5-metoxi-2[t2[(4-metoxi-3,5-dimetil-2-piridinil) metil] sulfinil]-1H-benzimidazol, uma mistura racêmica de dois enantiômeros que inibem a secreção ácida gástrica. Sua fórmula empírica é  $C_{17}H_{19}N_3O_3S_3$  e seu peso molecular, 345,42. O omeprazol age por inibição da  $H^+K^+ATPase$ , enzima localizada especificamente na célula parietal do estômago e responsável por uma das etapas finais no mecanismo de produção de ácido gástrico. Essa ação farmacológica, dose-dependente, inibe a etapa final da formação de ácido no estômago, proporcionando assim uma inibição altamente efetiva tanto da secreção ácida basal quanto da estimulada, independentemente do estímulo. O omeprazol atua de forma específica nas células parietais, não possuindo ação sobre os receptores de acetilcolina e histamina. A administração diária do omeprazol em dose única via oral causa rápida inibição da secreção ácida gástrica.

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

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

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

Muitos pacientes com deficiência nesse sistema enzimático serão metabolizadores lentos do omeprazol, podendo alcançar concentrações plasmáticas cinco ou mais vezes mais altas do que os pacientes com a enzima normal. Em pacientes idosos, o *clearance* plasmático do omeprazol está diminuído e a ASC da concentração plasmática está aumentada em comparação aos indivíduos jovens saudáveis. Alterações nesses parâmetros farmacocinéticos são próprias da redução do metabolismo secundário pela diminuição do fluxo e do volume sanguíneo hepático. Os metabólitos detectados, hidroxioimeprazol, sulfomeprazol e sulfetomeprazol são inativos.

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

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

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

A administração concomitante com rilpivirina é contraindicada.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Evite o uso de inibidores da bomba de prótons por mais de 8 semanas em pacientes idosos devido ao risco de infecção por *Clostridium difficile*, perda óssea e fraturas, a menos que seja necessário.

Evite o uso com clopidogrel, erva-de-são-joão ou rifampicina.

A deficiência de vitamina B12 pode ocorrer com uso prolongado (maior que 1 a 2 anos), recomenda-se monitoramento.

A hipomagnesemia tem sido relatada em pacientes tratados com inibidores da bomba de prótons por 3 meses ou mais, recomenda-se monitoramento com uso concomitante de drogas que causam hipomagnesemia.

Orientamos o tratamento com menor duração da terapia adequada à condição que está sendo tratada, devido risco aumentado de pólipos de glândulas fúndicas, risco aumentado de diarreia associada à *Clostridium difficile* (principalmente em pacientes hospitalizados) e gastrite atrófica com uso prolongado.

A resposta sintomática à terapia não exclui a malignidade gástrica.

Risco aumentado de fratura óssea relacionada à osteoporose do quadril, pulso ou coluna vertebral com uso de inibidor da bomba de prótons, particularmente com altas doses ou uso a longo prazo.

Interromper a terapia pelo menos 14 dias antes da realização de teste de tumor neuroendócrino devido risco de resultado falso-positivo.

Caso ocorra nefrite intersticial aguda, tipicamente associada à hipersensibilidade idiopática, orienta-se que o tratamento seja descontinuado.

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

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

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

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

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

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

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

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

de tumorigenicidade mostrado pelo omeprazol em estudos de carcinogenicidade em ratos devem ser considerados para a decisão entre interromper a amamentação ou o omeprazol, levando-se em conta a importância da medicação para a mãe.

**Outros efeitos relacionados à inibição ácida:** durante tratamento em longo prazo, foi relatado aumento na frequência de cistos glandulares gástricos. Essas inibições são consequência fisiológica da inibição pronunciada da secreção ácida, são benignas e parecem reversíveis. A acidez gástrica reduzida devido a qualquer motivo, incluindo tratamento com inibidores de bomba de prótons, aumenta a contagem gástrica de bactérias normalmente presentes no trato gastrointestinal. O tratamento com medicamentos que reduzem a acidez gástrica pode levar ao risco um pouco maior de infecções gastrointestinais por *Salmonella* e *Campylobacter*, segundo estudo de García Rodríguez e Ruigomez (1977).

## 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Constam as seguintes interações medicamentosas descritas em literatura:

### **Gravidade: Contraindicada**

Medicamento: rilpivirina

Efeito da interação: diminuição do efeito terapêutico da rilpivirina.

Gravidade: Maior

Medicamento: ritonavir

Efeito da interação: diminuição da exposição ao omeprazol.

Medicamento: elagolix

Efeito da interação: aumento da exposição ao omeprazol.

Medicamento: erlotinibe

Efeito da interação: redução da exposição ao erlotinibe.

Medicamento: nelfinavir

Efeito da interação: diminuição das concentrações plasmáticas e risco de diminuição do efeito terapêutico do nelfinavir.

Medicamento: saquinavir

Efeito da interação: aumento significativo na exposição ao saquinavir.

Medicamento: pazopanibe

Efeito da interação: redução da biodisponibilidade do pazopanibe.

Medicamento: voriconazol

Efeito da interação: aumento das concentrações plasmáticas do omeprazol.

Medicamento: clopidogrel

Efeito da interação: redução das concentrações plasmáticas do metabólito ativo do clopidogrel e redução da atividade antiplaquetária.

Medicamento: indinavir

Efeito da interação: redução da exposição e eficácia do indinavir.

Medicamento: micofenolato de mofetila

Efeito da interação: redução da exposição do metabólito ativo do micofenolato de mofetila.

Medicamento: tacrolimo

Efeito da interação: aumento da exposição ao tacrolimo

Medicamento: acalabrutinibe.

Efeito da interação: exposição reduzida do acalabrutinibe.

Medicamento: metotrexato.

Efeito da interação: maior concentração de metotrexato e risco aumentado de toxicidade por metotrexato.

Medicamento: sunitinibe

Efeito da interação: redução da biodisponibilidade de sunitinibe.

Medicamento: neratinibe

Efeito da interação: diminuição da solubilidade, absorção e exposição de neratinibe.

Medicamento: capecitabina

Efeito da interação: redução da biodisponibilidade da capecitabina.

Medicamento: clorazepato

Efeito da interação: risco aumentado de toxicidade de clorazepato

Medicamento: secretina

Efeito da interação: resultado falso positivo nos resultados dos testes de estimulação.

Medicamento: conivaptan

Efeito da interação: maior exposição do substrato CYP3A.

Medicamento: acetato de eslicarbazepina

Efeito da interação: maior exposição de substratos CYP2C19.

Medicamento: anfetamina

Efeito da interação: maior exposição à anfetamina.

Medicamento: dacomitinibe

Efeito da interação: menor exposição ao dacomitinibe.

Medicamento: gefitinibe

Efeito da interação: diminuição da exposição ao gefitinibe.

Medicamento: cilostazol

Efeito da interação: aumento da exposição ao cilostazol.

Medicamento: ledipasvir / sofosbuvir

Efeito da interação: diminuição da exposição ao ledipasvir e perda de eficácia.

Medicamento: dasatinibe

Efeito da interação: diminuição da concentração de dasatinibe.

Medicamento: nilotinibe

Efeito da interação: redução da eficácia do nilotinibe.

Medicamento: pexidartinibe

Efeito da interação: redução da exposição ao pexidartinibe.

Medicamento: bosutinibe

Efeito da interação: diminuição da exposição ao bosutinibe.

Medicamento: ombitasvir

Efeito da interação: aumento da concentração de ombitasvir e diminuição da concentração de omeprazol.

Medicamento: selpercatinibe

Efeito da interação: redução da exposição ao selpercatinib e da atividade antitumoral.

Medicamento: vismodegibe

Efeito da interação: redução da exposição sistêmica ao vismodegibe.

Medicamento: paritaprevir

Efeito da interação: aumento da exposição ao paritaprevir e diminuição da exposição ao omeprazol.

Medicamento: atazanavir

Efeito da interação: diminuição da exposição ao atazanavir, risco de eficácia reduzida e desenvolvimento de resistência.

Medicamento: cetoconazol

Efeito da interação: diminuição da exposição ao cetoconazol.

Medicamento: netupitante

Efeito da interação: aumento da exposição do substrato CYP3A4.

Medicamento: citalopram

Efeito da interação: aumento da exposição ao citalopram e risco de prolongamento do intervalo QT.

Medicamento: delavirdina

Efeito da interação: níveis séricos reduzidos de delavirdina.

Medicamento: dasabuvir

Efeito da interação: aumento da concentração de dasabuvir e diminuição da concentração de omeprazol.

Medicamento: escitalopram

Efeito da interação: aumento da exposição ao escitalopram.

Medicamento: velpatasvir

Efeito da interação: diminuição da exposição ao velpatasvir.

**Gravidade: Moderada**

Medicamento: fluconazol

Efeito da interação: aumento das concentrações plasmáticas de omeprazol.

Medicamento: raltegravir

Efeito da interação: aumento das concentrações séricas de raltegravir.

Medicamento: tipranavir

Efeito da interação: concentrações diminuídas de omeprazol.

Medicamento: armodafinil

Efeito da interação: aumento da exposição ao omeprazol.

Medicamento: ferro

Efeito da interação: biodisponibilidade reduzida de ferro não heme.

Medicamento: dissulfiram

Efeito da interação: pode resultar em toxicidade por dissulfiram (confusão, desorientação e alterações psicóticas).

Medicamento: levotiroxina

Efeito da interação: diminuição da eficácia da levotiroxina.

Medicamento: triazolam, midazolam, alprazolam

Efeito da interação: toxicidade por benzodiazepínicos (depressão do sistema nervoso central -SNC, ataxia e letargia).

Medicamento: varfarina

Efeito da interação: elevações dos valores séricos da INR e potencialização de efeitos anticoagulantes.

Medicamento: erva-de-são-joão

Efeito da interação: diminuição da concentração sérica de omeprazol.

Medicamento: carbamazepina

Efeito da interação: risco aumentado de toxicidade da carbamazepina.

Medicamento: *Ginkgo biloba*

Efeito da interação: redução na eficácia de omeprazol.

Medicamento: digoxina

Efeito da interação: risco aumentado de toxicidade por digoxina (náuseas, vômitos, arritmias).

Medicamento: ciclosporina

Efeito da interação: concentrações alteradas de ciclosporina.

Medicamento: risedronato

Efeito da interação: aumento da biodisponibilidade do risedronato.

Medicamento: piperaquina

Efeito da interação: aumento da exposição dos substratos CYP2C19.

Medicamento: apalutamida

Efeito da interação: resultar em menor exposição dos substratos CYP3A4, CYP2C19 ou CYP2C9.

Medicamento: rifampicina

Efeito da interação: diminuição das concentrações plasmáticas de omeprazol.

Medicamento: propranolol

Efeito da interação: aumento da exposição ao propranolol.

Medicamento: posaconazol

Efeito da interação: diminuição dos níveis plasmáticos de posaconazol.

Medicamento: fenitoína

Efeito da interação: risco aumentado de toxicidade por fenitoína (ataxia, hiper-reflexia, nistagmo e tremor).

Medicamento: itraconazol

Efeito da interação: diminuição das concentrações plasmáticas de itraconazol.

**Gravidade: Menor**

Medicamento: diazepam

Efeito da interação: efeitos aumentados e prolongados do diazepam.

Medicamento: fluvastatina

Efeito da interação: aumento das concentrações séricas de fluvastatina.

Medicamento: cianocobalamina (vitamina B12)

Efeito da interação: diminuição da absorção de cianocobalamina.

Medicamento: ponatinibe

Efeito da interação: pode resultar em menor eficácia do ponatinibe.

**7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

Conservar em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C), protegido da luz e umidade.

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

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

**Características físicas e organolépticas:** as cápsulas possuem corpo pink 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

### - Adultos

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

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

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

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

### - Esofagite de refluxo em crianças

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

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

**Reação comum** ( $\geq 1\%$  e  $< 10\%$ ): cefaleia, diarreia, constipação, dor abdominal, náusea e flatulência.

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

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

### - Outras reações observadas

**Efeitos cardiovasculares:** dor no peito, angina, taquicardia e bradicardia.

**Efeitos dermatológicos:** vasculite leucoclastica cutânea, eritema nodoso e rash cutâneo.

**Efeitos metabólico-endócrinos:** hipoglicemia, aumento de peso, hipercalemia, lesões renais, nefrite intersticial aguda e diminuição da absorção de vitamina B12.

**Efeitos gastrintestinais:** dor abdominal, gastrite atrófica, diarreia por *Clostridium difficile*, polipose glandular fúngica de estômago, câncer gástrico, hipergastrinemia e superinfecção.

**Efeitos hematológicos:** neutropenia, anemia hemolítica, esofagite, duodenite, letargia e dispneia, dificuldade urinária, distensão abdominal e anemia megaloblástica.

**Efeitos imunológicos:** hipotensão, efeito carcinogênico, alterações celulares e mutação genética.

**Efeitos musculoesqueléticos:** dor lombar, câibra, distúrbio muscular, fratura do quadril, miosite, dor nos membros inferiores e rabdomiólise.

**Efeitos neurológicos:** astenia, apatia, nervosismo, ansiedade, sonhos anormais e fadiga.

**Efeitos oftalmológicos:** distúrbios oculares como inflamação, diplopia, irritação e síndrome do olho seco, atrofia óptica, neuropatia óptica isquêmica anterior e neurite óptica.

**Efeitos renais:** nefrite intersticial, infecções do trato urinário, piúria microscópica e proteinúria, hematúria, glicosúria, dor testicular e creatinina sérica elevada.

**Efeitos respiratórios:** pneumonia, tosse, epistaxe e dor de garganta.

Durante o tratamento prolongado, foi observada alta frequência de aparecimento de cistos glandulares gástricos. Essas alterações são consequências fisiológicas da pronunciada inibição da secreção ácida, sendo benignas e parecendo reversíveis.

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

## 10. SUPERDOSE

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

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

## III- DIZERES LEGAIS

MS - 1.0573.0216

Farmacêutica Responsável: Gabriela Mallmann CRF-SP nº. 30.138

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

Fabricado por:  
**Aché Laboratórios Farmacêuticos S.A.**  
Guarulhos – SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA**



**0800 701 6900**   
[cac@ache.com.br](mailto:cac@ache.com.br)  
**8:00 h às 17:00 h** (seg. a sex.)



### 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	Cápsula dura 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	Cápsula dura 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	Cápsula dura 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	<b>VPS</b> 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	Cápsula dura 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	-	<b>VP</b> 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	Cápsula dura 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
							<b>VPS</b> 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	-	10450 – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no bulário - RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<b>VP</b> 4. O QUE DEVO SABER ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO?	VP	Cápsula dura 40 mg