LOSEC MUPS®
omeprazol magnésico

I) IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

LOSEC MUPS®
omeprazol magnésico

APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos de 10 mg em embalagens com 14 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 20 mg em embalagens com 7 ou 14 comprimidos.
Comprimidos revestidos de 40 mg em embalagens com 7 comprimidos.

VIA ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO A PARTIR DE 01 ANO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de **LOSEC MUPS** 10 mg contém 10,3 mg de omeprazol magnésico (equivalente a 10 mg de omeprazol).

Cada comprimido revestido de **LOSEC MUPS** 20 mg contém 20,6 mg de omeprazol magnésico (equivalente a 20 mg de omeprazol).

Cada comprimido revestido de **LOSEC MUPS** 40 mg contém 41,3 mg de omeprazol magnésico (equivalente a 40 mg de omeprazol).

Excipientes: monoestearato de glicerila, hiprolose, hipromelose, óxido férrico amarelo*, óxido férrico marrom-avermelhado, estearato de magnésio, polimetacrílicocopoliacrilato de etila, celulose microcristalina, parafina, macrogol 6000, polissorbato 80, crospovidona, estearil fumarato de sódio, sacarose**, talco, dióxido de titânio, citrato de trietila e hidróxido de sódio.

* presente apenas no **LOSEC MUPS** 10 mg.

** **LOSEC MUPS** 10 mg e 20 mg contêm 22,00 mg de sacarose, enquanto **LOSEC MUPS** 40 mg contém 45,00 mg de sacarose.

II) INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

LOSEC MUPS está indicado para:

– Tratamento de úlceras gástricas e duodenais;

– Tratamento de esofagite de refluxo;

– Tratamento da síndrome de Zollinger-Ellison;

– Tratamento de manutenção para prevenção de recidiva em pacientes com úlcera duodenal, pacientes pouco responsivos com úlcera gástrica e tratamento de manutenção para pacientes com esofagite de refluxo cicatrizada;

– Tratamento de pacientes que apresentam risco de aspiração de conteúdo gástrico durante anestesia geral (profilaxia de aspiração ácida);

– Tratamento da erradicação de *H. pylori* associado à úlcera péptica;

– Tratamento e prevenção de erosões ou úlceras gástricas e duodenais associadas a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE);

– Tratamento de dispepsia associada à acidez gástrica.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Úlcera duodenal

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, com 147 pacientes com úlcera duodenal diagnosticada por endoscopia, o percentual de pacientes cicatrizados (de acordo com o protocolo) foi significativamente maior nas Semanas 2 e 4 quando tratados com **LOSEC MUPS** 20 mg uma vez ao dia do que quando tratados com placebo ($p \leq 0,01$).

Tratamento de úlcera duodenal ativa
% pacientes cicatrizados

	LOSEC MUPS 20 mg uma vez ao dia (n = 99)	Placebo uma vez ao dia (n = 48)
Semana 2	*41	13
Semana 4	*75	27

*($p \leq 0,01$)

O alívio diurno e noturno completo da dor ocorreu significativamente mais rápido ($p \leq 0,01$) em pacientes tratados com **LOSEC MUPS** 20 mg do que em pacientes tratados com placebo. No final do estudo, um número significantemente maior de pacientes que receberam **LOSEC MUPS** tiveram um alívio completo da dor durante o dia ($p \leq 0,05$) e dor noturna ($p \leq 0,01$).

Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, com 293 pacientes com úlcera duodenal diagnosticada por endoscopia, a porcentagem de pacientes (de acordo com o protocolo) que tiveram cicatrização após 4 semanas foi significantemente maior nos pacientes tratados com **LOSEC MUPS** 20 mg uma vez ao dia quando comparados com pacientes tratados com ranitidina 150 mg duas vezes ao dia (p < 0.01).

Tratamento de úlcera duodenal ativa
% pacientes cicatrizados

	LOSEC MUPS 20 mg uma vez ao dia (n = 145)	ranitidina 150 mg duas vezes ao dia (n = 148)
Semana 2	42	34
Semana 4	*82	63

*(p < 0,01)

A cicatrização foi significantemente mais rápida em pacientes tratados com **LOSEC MUPS** do que naqueles tratados com ranitidina 150 mg duas vezes ao dia (p < 0,01).

Um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, com 105 pacientes com úlcera duodenal diagnosticada por endoscopia comparou **LOSEC MUPS** 20 mg e 40 mg com ranitidina 150 mg duas vezes ao dia nas Semanas 2, 4 e 8. Nas Semanas 2 e 4 ambas as doses de **LOSEC MUPS** foram significativamente superiores (de acordo com o protocolo) à ranitidina, porém a dose de 40 mg não foi superior a dose de 20 mg de **LOSEC MUPS** e na Semana 8 não houve diferença significativa entre os grupos.

Tratamento de úlcera duodenal ativa
% pacientes cicatrizados

	LOSEC MUPS		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 ≤ 0,01)

Erradicação do *H. pylori* em pacientes com Úlcera Duodenal

Terapia tripla (LOSEC MUPS / claritromicina / amoxicilina) – Três estudos randomizados, duplo-cegos em pacientes com infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal (n = 558) compararam **LOSEC MUPS** associado com claritromicina e amoxicilina versus 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, porém sem diagnóstico de úlcera no início do estudo. O regime de doses dos estudos foi de **LOSEC MUPS** 20 mg duas vezes ao dia, claritromicina 500 mg duas vezes ao dia e amoxicilina 1 g duas vezes ao dia, por 10 dias; ou claritromicina 500 mg duas vezes ao dia e amoxicilina 1 g duas vezes ao dia, por 10 dias. Nos estudos 1 e 2, os pacientes que receberem omeprazol foram tratados por mais 18 dias com **LOSEC MUPS** 20 mg uma vez ao dia. Os desfechos dos estudos foram erradicação do *H. pylori* e cicatrização da úlcera duodenal (apenas nos estudos 1 e 2). Nos três estudos o resultado para *H. pylori* foi testado através do CLOtest®, histologia e

cultura. O *H. pylori* foi considerado erradicado para um determinado paciente se pelo menos dois dos testes fossem negativos e nenhum positivo.

A associação de omeprazol com claritromicina e amoxicilina foi efetiva da erradicação de *H. pylori*.

Taxas de erradicação de *H. pylori* de acordo com protocolo e intenção de tratar
% de pacientes curados (95% IC)

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

† Foram incluídos na análise pacientes com úlcera duodenal confirmada (úlcera ativa, estudo 1 e 2; histórico de úlcera nos últimos 5 anos, estudo 3) e infecção por *H. pylori* no início do estudo definida como pelo menos dois dos três testes positivos: CLOtest®, histologia e/ou cultura. Foram incluídos na análise pacientes que completaram o estudo. Adicionalmente, pacientes descontinuados do estudo devido a reações adversas à droga de estudo foram incluídos na análise de falha do tratamento. O impacto da erradicação na recorrência da úlcera não foi estabelecido em pacientes com histórico de úlcera.
‡ Foram incluídos na análise pacientes com *H. pylori* e úlcera duodenal confirmadas no início do estudo. Todas as desistências foram consideradas como falha do tratamento.
* ($p < 0,05$) versus claritromicina e amoxicilina.

Terapia dupla (LOSEC MUPS / claritromicina) - Quatro estudos (4, 5, 6 e 7) randomizados, duplo-cegos e multicêntricos avaliaram **LOSEC MUPS** 40 mg uma vez ao dia associado com claritromicina 500 mg três vezes ao dia, por 14 dias, seguido de **LOSEC MUPS** 20 mg uma vez ao dia (estudos 4, 5 e 7) ou **LOSEC MUPS** 40 mg uma vez ao dia (estudo 6) por mais 14 dias em pacientes com úlcera duodenal ativa associada à *H. pylori*. Os estudos 4 e 5 foram conduzidos nos Estados Unidos e Canadá e contemplaram 242 e 256 pacientes, respectivamente. A infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal foram confirmadas em 219 pacientes do estudo 4 e 228 pacientes do estudo 5. Estes estudos compararam o regime de associação com **LOSEC MUPS** e monoterapia com claritromicina. Os estudos 6 e 7 foram conduzidos na Europa e contemplaram 154 e 215 pacientes, respectivamente. A infecção por *H. pylori* e úlcera duodenal foram confirmadas em 148 pacientes do estudo 6 e 208 pacientes do estudo 7. Estes estudos compararam o regime de associação e monoterapia com omeprazol. Os resultados das análises de eficácia destes estudos são apresentados abaixo. A erradicação de *H. pylori* foi definida como ausência de resultado positivo nos testes (histologia ou cultura) após 4 semanas do término do tratamento e dois testes negativos foram requeridos para ser considerado erradicado de *H. pylori*. Na análise de acordo com o protocolo, foram excluídos os seguintes pacientes: desistentes, pacientes sem teste de *H. pylori* após o término do tratamento e pacientes que não foram avaliados para *H. pylori*, pois foi identificada presença de úlcera ao final do tratamento.

A associação de omeprazol e claritromicina se mostrou eficaz na erradicação de *H. pylori*.

Taxas de erradicação de *H. pylori* (análise de acordo com protocolo nas Semanas 4 e 6)
% de pacientes curados (IC 95%)

	LOSEC MUPS + claritromicina	**LOSEC MUPS**	claritromicina
Estudos nos EUA			
Estudo 4	74 [60, 85] †‡ (n = 53)	0 [0, 7] (n = 54)	31 [18, 47] (n = 42)
Estudo 5	64 [51, 76] †‡ (n = 61)	0 [0, 6] (n = 59)	39 [24, 55] (n = 44)
Estudos fora dos EUA			
Estudo 6	83 [71, 92] ‡ (n = 60)	1 [0, 7] (n = 74)	NA
Estudo 7	74 [64, 83] ‡ (n = 86)	1 [0, 6] (n = 90)	NA

† Estatisticamente significante maior que a monoterapia com claritromicina ($p < 0,05$)
‡ Estatisticamente significante maior que a monoterapia com omeprazol ($p < 0,05$)

A associação de omeprazol e claritromicina não demonstrou diferença significativa na cicatrização da úlcera quando comparada com o omeprazol isoladamente.

A associação de omeprazol e claritromicina foi efetiva na erradicação de *H. pylori* e reduziu a recorrência de úlcera duodenal.

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

	***H. pylori* erradicado**[#]	***H. pylori* não erradicado**[#]
Estudos nos EUA†		
6 meses após tratamento		
Estudo 4	*35 (n = 49)	60 (n = 88)
Estudo 5	*8 (n = 53)	60 (n = 106)
Estudos fora dos EUA‡		
6 meses após tratamento		
Estudo 6	*5 (n = 43)	46 (n = 78)
Estudo 7	*6 (n = 53)	43 (n = 107)
12 meses após tratamento		
Estudo 6	*5 (n = 39)	68 (n = 71)

[#] Status da erradicação de *H. pylori* determinada no mesmo momento da determinação da recorrência de úlcera
† Resultados combinados dos braços **LOSEC MUPS** + claritrimicina, **LOSEC MUPS** e claritrimicina

‡ Resultados combinados dos braços **LOSEC MUPS** + claritrimicina e **LOSEC MUPS**
* ($p \leq 0,01$) versus proporção com recorrência de úlcera duodenal sem erradicação de *H. pylori*

Úlcera Gástrica

Em estudo multicêntrico, duplo-cego, com omeprazol 40 mg uma vez ao dia, 20 mg uma vez ao dia e placebo, com 520 pacientes diagnosticados com úlcera gástrica por endoscopia foram observados os seguintes resultados:

Tratamento de Úlcera Gástrica
% pacientes cicatrizados
(Todos os pacientes tratados)

	LOSEC MUPS 20 mg uma vez ao dia (n = 202)	**LOSEC MUPS** 40 mg uma vez ao dia (n = 214)	Placebo (n = 104)
Semana 4	47,5**	55,6**	30,8
Semana 8	74,8**	82,7**, +	48,1

** ($p < 0,01$) **LOSEC MUPS** 40 mg ou 20 mg versus placebo
+ ($p < 0,05$) **LOSEC MUPS** 40 mg versus 20 mg

Para um grupo selecionado de pacientes com úlcera de tamanho igual ou menor a 1 cm, não foi identificada diferença nas taxas de cicatrização entre 40 mg e 20 mg nas Semanas 4 ou 8. Para pacientes com úlcera maior que 1 cm, 40 mg foi significantemente mais eficaz que 20 mg na Semana 8.

Um estudo duplo-cego avaliou 602 pacientes com úlcera gástrica diagnosticada por endoscopia tratados com omeprazol 40 mg uma vez ao dia, 20 mg uma vez ao dia e ranitidina 150 mg duas vezes ao dia.

Tratamento de Úlcera Gástrica
% pacientes cicatrizados
(Todos pacientes tratados)

	LOSEC MUPS 20 mg uma vez ao dia (n = 200)	**LOSEC MUPS** 40 mg uma vez ao dia (n = 187)	ranitidina 150 duas vezes ao dia (n = 199)
Semana 4	63,5	78,1**, ++	56,3
Semana 8	81,5	91,4**, ++	78,4

** ($p < 0,01$) **LOSEC MUPS** 40 mg versus ranitidina
++ ($p < 0,01$) **LOSEC MUPS** 40 mg versus 20 mg

Esofagite de refluxo

Um estudo placebo controlado foi conduzido na Escandinávia para comprar a eficácia de omeprazol 20 mg e 10 mg uma vez ao dia por até 4 semanas no tratamento de azia e outros sintomas da esofagite de refluxo em pacientes sem esofagite erosiva. Os resultados são mostrados abaixo:

% de resultados sintomáticos satisfatórios[a]

	LOSEC MUPS 20 mg uma vez ao dia	**LOSEC MUPS** 10 mg uma vez ao dia	Placebo uma vez ao dia
Todos os pacientes	46 *, + (n = 205)	31 + (n = 199)	13 (n = 105)
Pacientes com esofagite de refluxo confirmada	56 *, + (n = 115)	46 + (n = 109)	14 (n = 59)

[a] Definido como resolução completa da azia
* ($p < 0,005$) versus 10 mg
+ ($p < 0,005$) versus placebo

Síndrome de Zollinger-Ellison

Em um estudo aberto com 136 pacientes com condição patológica de hipersecreção, como a síndrome de Zollinger-Ellison com ou sem múltiplos adenomas endócrinos, **LOSEC MUPS** diminuiu significativamente a secreção de ácido gástrico e controlou os sintomas associados como a diarreia, anorexia e dor. Uma faixa de doses de 20 mg a cada dois dias a doses de 360 mg por dia mantiveram a secreção ácida basal abaixo de 10 mEq/hr em pacientes sem histórico de cirurgia gástrica e abaixo de 5 mEq/hr em pacientes que fizeram a cirurgia.

As doses iniciais foram tituladas de acordo com a necessidade do paciente e alguns ajustes foram necessários para alguns pacientes ao passar do tempo. **LOSEC MUPS** foi bem tolerado nas doses altas por períodos longos (> 5 anos para alguns pacientes). Na maioria dos pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison, os níveis séricos de gastrina não foram afetados pelo uso de **LOSEC MUPS**. Porém, em alguns pacientes o nível de gastrina sérica aumentou quando comparado com o inicio do tratamento. Pelos menos 11 pacientes com síndrome de Zollinger-Ellison tratados por longos períodos com **LOSEC MUPS** desenvolveram cancêr gástrico. Acredita-se que estes achados sejam uma manifestação da condição subjacente, conhecidamente associada a este tipo de tumor, ao invés de resultado da administração de **LOSEC MUPS**.

Tratamento e prevenção de erosões ou úlceras gástricas e duodenais associadas a anti-inflamatórios não-esteroidais (AINE)

Um estudo randomizado, duplo-cego comparativo de cicatrização incluiu pacientes com úlcera duodenal e/ou úlcera gástrica (> 3mm de diâmetro e pelo menos 1 mm de profundidade) em tratamento com AINEs e/ou pacientes com mais que 10 erosões no estômago ou duodeno. Sucesso no tratamento foi definido como completa reepitelização da cratera ulcerosa, menos que 5 erosões no estômago ou duodeno e sintomas de dispepsia não mais que moderados. Os resultados são apresentados na Tabela a seguir:

Taxas de sucesso no tratamento

Estudo / nº de pacientes	% de pacientes (95% IC)	omeprazol 20 mg	omeprazol 40 mg	ranitidina 150 mg duas vezes ao dia	misoprostol 200 µg quatro vezes ao dia
I-1001 n=541	Semana 4	65,5 (58,5-72,6)	62,6 (55,6-69,5)	51,7 (44,4-59,1)	-
	Semana 8	80,5* (74,6-86,4)	79,1[#] (73,3-85,0)	63,2 (56,1-70,4)	-
I-1002 n=921	Semana 4	55,8 (50,3-61,4)	60,3 (54,9-65,7)	-	56,4 (50,7-62,0)
	Semana 8[&]	75,6 (70,9-80,4)	75,2 (70,5-80,0)	-	71,1 (66,0-76,3)

*p < 0,001 (vs ranitidina)
[#] p = 0,001 (vs ranitidina)
[&]p = não significativo para todas comparações

O omeprazol 20 mg ou 40 mg uma vez ao dia foi efetivo na cicatrização da úlcera duodenal, úlcera gástrica e/ou erosões e após 8 semanas os sintomas de dispepsia não foram mais que moderados em aproximadamente 75-80% dos pacientes em tratamento com AINEs. O omeprazol 20 mg ou 40 mg uma vez ao dia obteve sucesso no tratamento em uma proporção significantemente maior de pacientes quando comparado com a ranitidina 150 mg duas vezes ao dia em pacientes que precisaram continuar o tratamento com AINE e obteve taxa semelhante de sucesso no tratamento quando comparado com misoprostol 200 µg quatro vezes ao dia.

Pacientes que obtiveram sucesso de tratamento nos dois estudos de cicatrização e que continuaram o tratamento com AINEs foram randomizados e incluídos em estudos de acompanhamento e receberam tratamento ativo ou placebo durante 6 meses. Falha no tratamento foi definida como: presença de úlcera duodenal ou úlcera gástrica ou mais que 10 erosões ou descontinuação devido aos eventos adversos ou sintomas de dispepsia moderados ou severos. No terceiro estudo randomizado, duplo-cego (I-1003) realizado com pacientes em tratamento com AINE com histórico de dispepsia ou úlcera péptica e sintomas de dispepsia não mais que moderados no início do estudo a recorrência de úlcera péptica (4,7% vs 16,7%) e recorrência dos sintomas (8,2% vs 20,0%) foi menos comum no tratamento com omeprazol vs placebo, respectivamente.

Taxa de remissão

Estudo / nº de pacientes	% de pacientes (95% IC)	omeprazol 20 mg	ranitidina 150 mg duas vezes ao dia	Misoprostol 200 µg duas vezes ao dia	Placebo	Valor p
I-1001 n=432	6 meses	72	59	-	-	0.004
I-1002 n=732	6 meses	61	-	48	27	*p=0,001 **p<0,0001
I-1003 n=177	3 meses	74	-	-	48	p=0,0005
I-1004 n = 169	3 meses	74	-	-	48	p=0,0005

* omeprazol vs misoprostol
**omeprazol vs placebo

O omeprazol 20 mg uma vez ao dia diminuiu significantemente o desenvolvimento de lesões gastroduodenais associadas ao uso de AINE e/ou sintomas de dispepsia comparada com placebo. Falha no tratamento foi significantemente menos provável com omeprazol 20 mg uma vez ao dia do que com ranitidina 150 mg duas vezes ao dia ou misoprostol 200 µg duas vezes ao dia.

Tratamento de dispepsia associada à acidez gástrica

Três estudos controlados, duplo-cegos, randomizados compararam a eficácia e segurança de omeprazol versus cimetidina, ranitidina e placebo em pacientes com dor/desconforto epigástrico, com ou sem azia. Estes estudos contemplaram 2145 pacientes, dos quais 897 foram tratados com omeprazol 20 mg uma vez ao dia, 410 com omeprazol 10 mg uma vez ao dia, 196 com ranitidina 150 mg a noite, 220 com cimetidina duas vezes ao dia e 6092 com placebo. Adicionalmente dados de 1386 pacientes incluídos em 2 estudos abertos randomizados de omeprazol em comparação com a combinação alginato de sódio + bicarbonato de sódio + carbonato de cálcio e com ranitidina deram suporte à eficácia e segurança do produto. A variável de eficácia primária foi a resolução completa dos sintomas de dispepsia em todos os estudos com exceção do estudo comparativo com ranitidina no qual este foi o desfecho secundário, enquanto que o desfecho primário foi a não necessidade de tratamentos adicionais ou testes diagnósticos. A tabela a seguir mostra os resultados de eficácia primária destes estudos.

Resultados dos estudos de dispepsia associada à acidez gástrica

Estudo	População do estudo, Critério de Inclusão	Tratamentos	Duração do Tratamento	No de pacientes (ITT/APT)	% de pacientes com resolução total dos sintomas (ITT/APT)
SH-OMD-0001	Dispepsia funcional, dor/desconforto epigástrico	omeprazol 20 mg uma vez ao dia	2 semanas	197	35
		omeprazol 10 mg uma vez ao dia	2 semanas	204	28,4
		ranitidina 150 mg à noite	2 semanas	195	26,2
		Placebo	2 semanas	205	17,1
SH-OMD-0007	Dispepsia funcional, dor/desconforto epigástrico	omeprazol 20 mg	4 semanas	219	42,5
		omeprazol 10 mg	4 semanas	204	43,1
		Placebo	4 semanas	219	26
I-1512	Dispepsia não investigada A: Úlcera e refluxo como dispepsia com histórico de úlcera péptica ou esofagite de refluxo	omeprazol 20 mg uma vez ao dia	2-4 semanas	207	47
		cimetidina 400 mg duas vezes ao dia	2-4 semanas	220	33
	B: Úlcera e refluxo como dispepsia sem histórico de úlcera péptica ou esofagite de refluxo	omeprazol 20 mg duas vezes ao dia	2 semanas	273	50
		Placebo	2 semanas	266	35

Resultados dos estudos de dispepsia associada à acidez gástrica

Estudo	População do estudo, Critério de Inclusão	Tratamentos	Duração do Tratamento	No de pacientes (ITT/APT)	% de pacientes com resolução total dos sintomas (ITT/APT)
BU-OMD-0001	Dispepsia não investigada Azia e/ou dor epigástrica	omeprazol 10 mg duas vezes ao dia	4 semanas	333	41
		alginato de sódio + bicarbonato de sódio + carbonato de cálcio 10 ml quatro vezes ao dia	4 semanas	337	15
BU-OMD-0003	Dispepsia não investigada Azia e/ou dor epigástrica	omeprazol 10 mg uma vez ao dia	16 semanas	354	61
		alginato de sódio + bicarbonato de sódio + carbonato de cálcio 10 ml quatro vezes ao dia	16 semanas	349	40

APT = Todos pacientes tratados;
ITT = Intenção de Tratar;

O omeprazol 10 e 20 mg foi significativamente mais eficaz que o placebo em alívio geral dos sintomas de dispepsia em pacientes com dispepsia funcional ou não investigada. O omeprazol 20 mg foi o regime terapêutico testado mais eficaz. Comparações diretas com a combinação alginato de sódio + bicarbonato de sódio + carbonato de cálcio ou com cimetidina demonstraram superioridade de ambas às doses de omeprazol.

Tratamento de pacientes que apresentam risco de aspiração de conteúdo gástrico durante anestesia geral

O omeprazol reduziu a acidez e volume do conteúdo gástrico em pacientes com risco de aspiração durante a anestesia geral. Diversas doses, formulações e regimes de dose foram testados.

Resultados dos estudos de profilaxia de aspiração ácida

Estudo	Desenho do Estudo	No de pacientes (tratados com omeprazol) Idade Média	Diagnóstico & Critério de Inclusão	Produto testado Regime de doses	Duração do Tratamento	Critério de avaliação	Resultados- % de sucesso no tratamento
I-805	Duplo-cego, Grupos paralelos, Placebo controlado	20(10) 29	Eletivo à cirurgia com anestesia geral	omeprazol oral 80 mg às 22h vs Placebo	Dose única	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 80: 90% Placebo: 50%
I-821	Duplo-cego, Grupos paralelos, Placebo controlado	40(20) 45	Eletivo à cirurgia com anestesia geral	omeprazol oral 80 mg às 20h vs Placebo	Dose única	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 80: 63% Placebo: 45%
I-825	Duplo-cego, Grupos paralelos, Placebo controlado	38(7) 41	Eletivo à cirurgia com anestesia geral	omeprazol oral 80 mg às 6h vs ranitidina 150 mg às 22h+150 mg às 6h vs Placebo	Máx. de duas doses	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 80: 83% ranitidina150/150: 100% Placebo: 28%
I-830	Duplo-cego, Grupos paralelos	94/04) 29,6	Eletivo à cesariana com anestesia geral	omeprazol oral 40 mg às 20h+ 6h omeprazol oral 80 mg às 6h Como acima +10 mg de metoclopramida	Máx. de três doses	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 40/40: 87% omeprazol 80:73% omeprazol 40/40 metoclopramida: 100% omeprazol 80/ metoclopramida: 81%

Resultados dos estudos de profilaxia de aspiração ácida

Estudo	Desenho do Estudo	No de pacientes (tratados com omeprazol) Idade Média	Diagnóstico & Critério de Inclusão	Produto testado Regime de doses	Duração do Tratamento	Critério de avaliação	Resultados- % de sucesso no tratamento
I-831	Duplo-cego, Grupos paralelos, Placebo controlado	50(40) 46	Eletivo à cirurgia com anestesia geral	omeprazol oral 40 mg às 20h+ 6h omeprazol oral 80 mg às 6h Placebo	Máx. de duas doses	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 40/40: 90% omeprazol 80:90% Placebo:80%
I-833	Duplo-cego, Grupos paralelos	223(148) 44	Eletivo à cirurgia com anestesia geral	omeprazol oral 40 mg às 20h+ 6h omeprazol oral 80 mg às 6h ranitidina oral 150 mg às 22h+2 horas antes da anestesia geral	Máx. de duas doses	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 40/40: 84% omeprazol 80:73% ranitidina 150/150: 84%
Ewart et al	Duplo-cego, Grupos paralelos	70(32) 31	Eletivo à cesariana com anestesia geral	omeprazol oral 40 mg às 22h+ 6h ranitidina oral 150 mg às 22h+ 6h	Duas doses	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 40/40: 100% ranitidina 150/150: 94%
I-823	Aberto	20(20) 30,5	Eletivo à cesariana com anestesia geral	omeprazol oral 80 mg às 20h	Dose única	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 80:70%

Resultados dos estudos de profilaxia de aspiração ácida

Estudo	Desenho do Estudo	No de pacientes (tratados com omeprazol) Idade Média	Diagnóstico & Critério de Inclusão	Produto testado Regime de doses	Duração do Tratamento	Critério de avaliação	Resultados- % de sucesso no tratamento
I-836	Aberto	33(33) 31,5	Eletivo à cesariana com anestesia geral	omeprazol oral 40 mg às 20h+6h	Duas doses	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 40/40: 100%
I-826	Duplo-cego, Grupos paralelos, Placebo controlado	73(41) 33	Cirurgia de emergência com anestesia geral	omeprazol i.v. 40 mg ou 80 mg 1h antes da indução da anestesia geral vs Placebo	Dose única	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 40:76% omeprazol 80:55% Placebo:9%
I-822	Duplo-cego, Grupos paralelos, Placebo controlado	87 (58) 3,3	Cirurgia de emergência com anestesia geral	omeprazol i.v. 40 mg 1 ou 3 horas antes da indução da anestesia geral vs. Placebo	Dose única	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 1 hora antes: 89% omeprazol 3 horas antes: 41% Placebo: 14%
I-804b	Duplo-cego, Grupos paralelos, Placebo controlado	27(17) 29,3	Cirurgia de emergência com anestesia geral	omeprazol i.v. 40 mg ou 80 mg 1 hora antes da indução da anestesia geral vs Placebo	Dose única	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 40: 56% omeprazol 80: 38% Placebo: 50%

Resultados dos estudos de profilaxia de aspiração ácida

Estudo	Desenho do Estudo	No de pacientes (tratados com omeprazol) Idade Média	Diagnóstico & Critério de Inclusão	Produto testado Regime de doses	Duração do Tratamento	Critério de avaliação	Resultados- % de sucesso no tratamento
I-804a	Duplo-cego, Grupos paralelos, Placebo controlado	20(15) 29	Cirurgia de emergência com anestesia geral	omeprazol i.v. 20 mg, 40 mg ou 80 mg 1 hora antes da indução da anestesia geral vs Placebo	Dose única	pH e volume da aspiração gástrica na indução da anestesia geral	omeprazol 20: 80% omeprazol 40: 20% omeprazol 80: 20% Placebo: 20%

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades Farmacodinâmicas

O omeprazol, uma mistura racêmica de dois enantiômeros ativos, reduz a secreção ácido-gástrica através de mecanismo de ação altamente seletivo. É um inibidor específico da bomba de prótons nas células parietais. O omeprazol age rapidamente e proporciona controle através da inibição reversível da secreção ácido-gástrica com uma dose diária.

Sítio e mecanismo de ação

O omeprazol é uma base fraca, concentrada e transformada na forma ativa em ambiente altamente ácido dos canalículos intracelulares dentro da célula parietal, onde inibe a enzima H^+K^+- ATPase (bomba de prótons). Este efeito na etapa final do processo de formação ácido-gástrica é dose dependente e promove uma inibição altamente efetiva, tanto da secreção ácida basal quanto da estimulada, independentemente do estímulo.

Todos os efeitos farmacodinâmicos observados podem ser explicados pelo efeito do omeprazol na secreção ácida.

Efeito na secreção ácido-gástrica

LOSEC MUPS atua de forma específica, exclusivamente nas células parietais, não possuindo ação sobre receptores de acetilcolina e histamina.

O início de ação de **LOSEC MUPS** é rápido, e o controle reversível da secreção ácida é obtido com, geralmente, 20 mg ao dia.

Dose única oral diária de **LOSEC MUPS** oferece uma rápida e efetiva inibição da secreção ácida gástrica diurna e noturna, com efeito máximo atingido dentro dos primeiros 4 dias de tratamento.

Com **LOSEC MUPS** 20 mg, uma diminuição média de pelo menos 80% de acidez intragástrica em 24 horas é mantida em pacientes com úlcera duodenal. Com esta diminuição média, há um pico de produção ácida depois da estimulação de pentagastrina, que é aproximadamente 70% em 24 horas depois da administração da dose.

Doses orais de **LOSEC MUPS** 20 mg mantêm o pH intragástrico ≥ 3 por um período médio de 17 horas dentro de 24 horas em pacientes com úlcera duodenal.

Como consequência da redução da secreção ácida e da acidez intragástrica, omeprazol reduz/normaliza de forma dose-dependente a exposição ácida do esôfago em pacientes com doença do refluxo gastroesofágico.

A inibição da secreção ácida está relacionada à área sob a curva da concentração plasmática versus tempo (AUC) de omeprazol e não à concentração plasmática real no devido tempo.

Não foi observado fenômeno de taquifilaxia durante o tratamento com omeprazol.

Efeitos em *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori está associado à úlcera péptica, incluindo úlceras duodenais e gástricas. O *H. pylori* é o principal fator no desenvolvimento da gastrite. O ácido gástrico e o *H. pylori* agem conjuntamente como principais fatores no desenvolvimento da úlcera péptica.

O *H. pylori* é o principal fator no desenvolvimento de gastrite atrófica, o qual está associado com o aumento de risco de desenvolvimento de câncer gástrico.

A erradicação do *H. pylori* com omeprazol e antimicrobianos está associada a um rápido alívio nos sintomas, altos índices de cicatrização das lesões mucosas e remissão à longo prazo da úlcera péptica, reduzindo complicações como sangramento gastrointestinal assim como a necessidade para tratamento antissecretor prolongado.

Outros efeitos relacionados à inibição ácida

Durante o tratamento com fármacos antisecretores há aumento da gastrina sérica em resposta à redução de secreção ácida. Também ocorre aumento da cromogranina A (CgA) em resposta à acidez gástrica reduzida. O nível aumentado de CgA pode interferir em investigações de tumores neuroendócrinos. Dados de literatura indicam que o tratamento com inibidores da bomba de prótons deve ser interrompido entre 5 e 14 dias antes das medições de CgA. Se os níveis não estiverem normalizados, novas medições devem ser realizadas.

Um aumento do número de células enterocromafins, possivelmente relacionado com o aumento dos níveis séricos de gastrina, tem sido observado em crianças e adultos, durante o tratamento a longo prazo com omeprazol. Os resultados são considerados sem relevância clínica.

Durante tratamento à longo prazo foi relatado um aumento na frequência de cistos glandulares gástricos. Estas inibições são uma 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 a um risco um pouco maior de infecções gastrointestinais, como por *Salmonella* e *Campylobacter* e também, possivelmente, *Clostridium difficile* em pacientes hospitalizados.

Propriedades Farmacocinéticas

Absorção e Distribuição

O omeprazol magnésico é instável em meio ácido sendo administrado oralmente como grânulos de revestimento entérico. A absorção de omeprazol é rápida com picos de concentração plasmática ocorrendo de 1 a 2 horas após a dose.

A absorção de omeprazol ocorre no intestino delgado e é, geralmente, completada entre 3-6 horas. A ingestão concomitante de alimentos não influi na biodisponibilidade do omeprazol. A disponibilidade sistêmica (biodisponibilidade) de omeprazol com uma dose oral única de **LOSEC** é aproximadamente 40%. Após administração repetida de doses diárias, a biodisponibilidade aumenta para aproximadamente 60%. O volume aparente de distribuição em pacientes saudáveis é aproximadamente 0,3 L/kg de peso corporal. A taxa de ligação protéica é de aproximadamente 95%.

Metabolismo e excreção

O omeprazol é completamente metabolizado pelo sistema citocromo P450 (CYP). A maior parte do seu metabolismo é dependente do polimorficamente expresso CYP2C19, responsável pela formação do hidroxiomeprazol, o principal metabólito plasmático.

A parte restante é dependente de outra isoforma específica, CYP3A4, responsável pela formação de omeprazol sulfona. Como consequência da alta afinidade de omeprazol pela CYP2C19, há um potencial para inibição competitiva e interações medicamentosas metabólicas fármaco-fármaco com outros substratos para CYP2C19. No entanto, devido à baixa afinidade pela CYP3A4, o omeprazol não tem potencial para inibir o metabolismo de outros substratos da CYP3A4.

Os parâmetros abaixo refletem principalmente a farmacocinética em indivíduos com uma enzima funcional CYP2C19, metabolizadores rápidos.

A depuração plasmática total é de cerca de 30-40 L/h após uma única dose. A meia-vida de eliminação plasmática de omeprazol é normalmente menor que uma hora, tanto após dose única oral, quanto doses repetidas. A AUC do omeprazol aumenta com a administração repetida. Esse aumento é dose-dependente e resulta em uma relação não-linear dose-AUC após administração repetida.

Este tempo- e dose-dependência se deve a uma diminuição do metabolismo de primeira passagem e depuração sistêmica, provavelmente causados por uma inibição da enzima CYP2C19 pelo omeprazol e/ou seus metabólitos (por exemplo, a sulfona). O omeprazol é completamente eliminado do plasma entre as doses, sem tendência para a acumulação durante a administração única diária.

Nenhum metabólito parece ter efeito sobre a secreção de ácido gástrico. Quase 80% da dose oral de omeprazol são excretadas como metabólitos na urina e o restante nas fezes, originados principalmente da secreção biliar. .

Metabolizadores lentos: aproximadamente 3% da população caucasiana e 15-20% da de asiáticos não têm uma enzima CYP2C19 funcional, e são chamados de metabolizadores lentos. Em tais indivíduos, provavelmente o metabolismo do omeprazol é catalisado principalmente pela CYP3A4. Após a administração repetida de dose única diária de omeprazol 20 mg, a AUC média foi de 5 a 10 vezes superior nos metabolizadores lentos do que em indivíduos com uma enzima CYP2C19 funcional (metabolizadores rápidos). O pico médio das concentrações plasmáticas também foram mais elevados, em 3-5 vezes. Estes resultados não têm implicações para a posologia de **LOSEC**.

Populações especiais

Insuficiência hepática: o metabolismo do omeprazol em pacientes com doença hepática é insuficiente, resultando em aumento da AUC. O omeprazol não demonstrou qualquer tendência de acúmulo com doses únicas diárias.

Insuficiência renal: a farmacocinética de omeprazol, incluindo biodisponibilidade sistêmica e taxa de eliminação, permanecem inalteradas em pacientes com função renal reduzida.

Idosos: a taxa de metabolismo do omeprazol é um pouco reduzida em indivíduos idosos (75-79 anos de idade).

Crianças: dados disponíveis do uso em crianças (de 1 ano ou mais) sugerem que a farmacocinética, dentro das doses recomendadas, seja similar àquela relatada em adultos.

Dados de segurança pré-clínica

Em estudos realizados em ratos tratados à longo prazo com omeprazol, foi observado hiperplasia das células ECL (enterocromafins) gástricas e carcinoides. Estas alterações são o resultado da hipergastrinemia secundária para a inibição ácida. Foram encontrados dados similares após tratamento com antagonistas de receptor H_2, inibidores da bomba de prótons e após fundectomia parcial. Portanto, estas alterações não são originadas de efeitos diretos de um único fármaco.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade conhecida ao omeprazol, benzimidazóis substituídos ou a qualquer outro componente da fórmula.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Na presença de qualquer sintoma alarmante (como perda de peso não intencional, vômitos recorrentes, disfagia, hematêmese ou melena) e quando há suspeita ou presença de úlcera gástrica, a possibilidade de malignidade dessa lesão deve ser precocemente afastada, uma vez que o tratamento com **LOSEC MUPS** pode aliviar os sintomas e retardar o diagnóstico desta patologia.

Não é recomendada a administração concomitante de omeprazol com fármacos como o atazanavir e o nelfinavir (ver item Interações Medicamentosas).

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética/farmacodinâmica entre o clopidogrel (300 mg dose de ataque/75mg dose de manutenção diária) e omeprazol (80 mg diariamente, ou seja, quatro vezes a dose recomendada), resultando em diminuição da exposição ao metabólito ativo de clopidogrel por uma média de 46%, ocasionando diminuição da inibição máxima de agregação plaquetária (ADP induzida) por uma média de 16%. Com base nestes dados, o uso concomitante de omeprazol e clopidogrel deve ser evitado.

Alguns estudos observacionais publicados sugerem que a terapia com inibidores da bomba de prótons (IBP) pode estar associada a um pequeno risco de fraturas relacionadas à osteoporose. Entretanto, em outros estudos similares este risco não foi encontrado.

Nos estudos clínicos conduzidos pela AstraZeneca (randomizados, duplo-cego e controlados) com omeprazol e esomeprazol, incluindo dois estudos abertos de longo prazo com 12 ou mais anos de duração, não houve indicações de associação entre estes IBPs e fraturas relacionadas à osteoporose.

Embora uma relação causal entre o uso de omeprazol ou esomeprazol e estas fraturas não tenha sido estabelecida, aconselha-se que os pacientes de risco para o desenvolvimento da osteoporose (ou de fraturas dela decorrentes) tenham um monitoramento clínico apropriado, de acordo com as diretrizes vigentes para estas condições.

Para informações referentes a ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática ver item Posologia.

Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas: é improvável que **LOSEC MUPS** afete a capacidade de dirigir veículos e operar máquinas.

Uso durante a gravidez e a lactação:

Categoria de risco na gravidez: B.
Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Como para a maioria das substâncias medicamentosas, **LOSEC MUPS** não deve ser administrado quando houver suspeita ou durante a gravidez e a lactação, a não ser que, a critério médico, os benefícios do tratamento superem os riscos potenciais para o feto.

Doses até 80 mg durante 24 horas foram administradas em mulheres grávidas em trabalho de parto, não revelando qualquer efeito adverso para a criança.

Estudos em animais de laboratório não demonstraram evidências de risco com a administração de **LOSEC MUPS** durante a gravidez e lactação e não se observou toxicidade fetal ou efeitos teratogênicos.

Atenção: este medicamento contém açúcar (22 mg para os comprimidos de 10 mg e 20 mg e 45 mg para o comprimido de 40 mg), portanto, deve ser usado com cautela e a critério médico em pacientes portadores de diabetes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de omeprazol na farmacocinética de outros fármacos

Absorção: a supressão da acidez gástrica, obtida durante o tratamento com omeprazol e outros inibidores da bomba de prótons, pode reduzir ou elevar a absorção de fármacos cuja absorção depende do pH gástrico. Assim como com outros medicamentos que reduzem a acidez intragástrica, a absorção de fármacos como cetoconazol, itraconazol e erlotinibe pode diminuir, enquanto que pode aumentar para fármacos como a digoxina, durante o tratamento com omeprazol. No tratamento concomitante com omeprazol (20 mg/dia) e digoxina houve aumento de 10% na biodisponibilidade da digoxina em pacientes saudáveis (aumentando até 30% em 2 de 10 pacientes).

Metabolismo: o omeprazol inibe sua principal enzima de metabolização, CYP2C19. Portanto, o metabolismo de fármacos também metabolizados pelo CYP2C19 administrados em concomitância com omeprazol, tais como diazepam, fenitoína, varfarina (R-varfarina) ou outros antagonistas da vitamina K e cilostazol, pode ser retardado. É recomendada a monitoração de pacientes recebendo fenitoína, sendo que a redução da dose de fenitoína pode ser necessária. Entretanto, em pacientes sob tratamento contínuo com fenitoína, o tratamento concomitante com **LOSEC MUPS** na dosagem de 20 mg/dia não alterou a concentração sanguínea de fenitoína. Em pacientes recebendo varfarina ou outros antagonistas da vitamina K, é recomendada a monitorização do RNI (razão normalizada internacional) e uma redução da dose de varfarina (ou outro antagonista da vitamina K) pode ser necessária. Pacientes em tratamento contínuo com varfarina concomitantemente com **LOSEC MUPS** 20 mg diariamente**,** entretanto, não apresentaram alterações no tempo de coagulação. A administração de omeprazol em doses de 40 mg a indivíduos saudáveis em estudo cruzado, aumentou a C_{max} e AUC para cilostazol em 18% e 26% respectivamente, e um de seus metabólitos ativos em 29% e 69% respectivamente.

Resultados de estudos em indivíduos saudáveis mostraram uma interação farmacocinética/farmacodinâmica entre o clopidogrel (300 mg dose de ataque/75 mg dose de manutenção diária) e omeprazol (80 mg diariamente, ou seja, quatro vezes a dose recomendada), resultando em diminuição da exposição ao metabólito ativo de clopidogrel por uma média de 46%, ocasionando diminuição da inibição máxima (ADP induzida) de agregação plaquetária por uma média de 16%.

No entanto, é incerto até que ponto esta interação é clinicamente importante. Em estudos: prospectivo (mas incompleto) randomizado (em mais de 3760 pacientes, comparando placebo com omeprazol 20 mg em pacientes tratados com clopidogrel e ácido acetilsalicílico) e não-randomizados, análises *post-hoc* de dados de grandes estudos randomizados e prospectivos, de resultados clínicos (em mais de 47000 pacientes) não apresentaram qualquer evidência de risco aumentado para eventos cardiovasculares quando clopidogrel e IBP, incluindo o omeprazol, foram administrados concomitantemente.

Os resultados de uma série de estudos observacionais são inconsistentes no que diz respeito ao risco aumentado de eventos cardiovasculares tromboembólicos, quando o clopidogrel é administrado em conjunto com um IBP.

Quando clopidogrel foi administrado em conjunto com uma combinação de dose fixa de esomeprazol 20 mg + 81 mg de ácido acetilsalicílico comparado ao clopidogrel sozinho em um estudo em voluntários saudáveis, houve uma diminuição da exposição em quase 40% do metabólito ativo de clopidogrel. No entanto, os níveis máximos de inibição de agregação plaquetária (ADP induzida) nesses indivíduos eram

os mesmos do clopidogrel e o clopidogrel + os grupos combinados (esomeprazol + AAS) de produtos, provavelmente devido à administração concomitante de doses baixas de ácido acetilsalicílico.

O omeprazol também é metabolizado parcialmente pela enzima CYP3A4, mas não inibe esta enzima. Portanto, o omeprazol não afeta o metabolismo de outros medicamentos metabolizados pela CYP3A4, tais como a ciclosporina, lidocaína, quinidina, estradiol, eritromicina e budesonida.

Os resultados de uma série de estudos de interação com omeprazol versus outros fármacos demonstraram que 20-40 mg de omeprazol administrados diariamente não tem influência sobre quaisquer outras enzimas CYP relevantes para o metabolismo de medicamentos, como demonstrado pela falta de interação metabólica com os substratos da CYP1A2 (como, cafeína e teofilina), CYP2C9 (como S-varfarina, piroxicam, diclofenaco e naproxeno), CYP2D6 (como metoprolol e propranolol) e CYP2E1 (como álcool).

Mecanismo desconhecido: a administração concomitante de omeprazol e tacrolimo pode aumentar os níveis séricos de tacrolimo.

Os níveis de metotrexato podem aumentar em caso de administração concomitante com inibidores da bomba de prótons. Em caso de administração de doses altas de metotrexato, deve-se considerar a necessidade de descontinuação temporária do omeprazol.

Foi relatada a interação de omeprazol com alguns fármacos antirretrovirais. Não são conhecidos a importância clínica e os mecanismos dessas interações relatadas. O aumento do pH gástrico durante o tratamento com omeprazol pode alterar a absorção do fármaco antirretroviral. Outro possível mecanismo de interação é via CYP2C19. Para alguns fármacos antirretrovirais, como atazanavir e nelfinavir, níveis séricos reduzidos foram relatados quando administrados juntamente com omeprazol e, portanto, a administração concomitante não é recomendada. Para outros fármacos antirretrovirais, como o saquinavir, níveis séricos elevados foram relatados. Existem também alguns fármacos antirretrovirais para os quais níveis séricos inalterados foram relatados quando administrados com omeprazol.

Efeitos de outros fármacos na farmacocinética do omeprazol

Metabolismo: Como o omeprazol é metabolizado por CYP2C19 e CYP3A4, fármacos conhecidos por inibir a CYP2C19 ou CYP3A4 ou ambas (como a claritromicina e voriconazol) podem levar a um aumento dos níveis séricos de omeprazol por diminuir sua taxa de metabolização. O tratamento concomitante com voriconazol resultou em mais que o dobro da exposição ao omeprazol. Uma vez que altas doses de omeprazol são bem toleradas, o ajuste da dose de omeprazol não é necessário durante o uso concomitante temporário. Fármacos conhecidas por induzir CYP2C19 e CYP3A4 ou ambas (como a rifampicina e Erva de São João - *Hypericum perforatum*) podem levar à diminuição dos níveis séricos de omeprazol por aumentar a sua taxa de metabolização.

Durante tratamento concomitante de omeprazol e claritromicina ocorre aumento nas concentrações plasmáticas de ambas as substâncias, mas não há interação com metronidazol ou amoxicilina. Estes antimicrobianos são usados junto com o omeprazol no tratamento de erradicação do *Helicobacter pylori*.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

LOSEC MUPS deve ser conservado em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da umidade.

LOSEC MUPS 10 mg, 20 mg e 40 mg têm validade de 24 meses a partir da data de 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.

LOSEC MUPS é apresentado da seguinte maneira:

LOSEC MUPS 10 mg: comprimidos ovais e de cor rosa clara, com a gravação 10mg em um dos lados e uma célula parietal do outro lado.

LOSEC MUPS 20 mg: comprimidos ovais e de cor rosa, com a gravação 20mg em um dos lados e uma célula parietal do outro lado.

LOSEC MUPS 40 mg: comprimidos ovais e de cor marrom-avermelhado, com a gravação 40mg em um dos lados e uma célula parietal do outro lado.

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

LOSEC MUPS deve ser administrado por via oral, pela manhã, ingerindo os comprimidos inteiros com meio copo de líquido (água).

O comprimido não deve ser partido, mastigado ou esmagado.

Nos casos de pacientes com dificuldade para deglutir, o comprimido pode ser disperso em meio copo de água sem gás ou de suco de fruta, mexendo até o comprimido se desintegrar. Não utilizar leite ou água carbonada para dispersar o comprimido. A dispersão deve ser ingerida ou administrada através de sonda nasogástrica (SNG) em até 30 minutos.

Se persistirem micrograânulos aderidos à parede do copo, adicionar um pouco de líquido, mexer e ingerir ou, conforme a necessidade, administrar por SNG o seu conteúdo.

Os micrograânulos não devem ser mastigados ou esmagados.

Se o paciente se esquecer de tomar uma dose de **LOSEC MUPS**, deverá tomá-lo assim que lembrar, mas se estiver próximo ao horário da próxima dose, não é necessário tomar a dose esquecida, deverá apenas

tomar a próxima dose, no horário habitual. O paciente não deve tomar o dobro da dose para compensar uma dose individual esquecida.

Posologia

Úlcera gástrica

A dose usual em casos de úlcera gástrica é de 20 mg por via oral 1 vez ao dia. O alívio dos sintomas é rápido e a cicatrização ocorre no prazo de 4 semanas na maioria dos casos. Naqueles pacientes que não obtiveram cicatrização neste período de tempo, recomenda-se um período adicional de 4 semanas, dentro do qual geralmente ocorre a cicatrização.

Nos pacientes com úlcera gástrica pouco responsivos recomenda-se a dose diária de 40 mg por um período de 8 semanas, dentro do qual geralmente ocorre a cicatrização.

Úlcera duodenal

A dose recomendada em pacientes com úlcera duodenal ativa é de 20 mg 1 vez ao dia. O alívio dos sintomas é rápido e a cicatrização ocorre no prazo de 2 semanas na maioria dos casos. Naqueles pacientes que não obtiveram cicatrização neste período de tempo, recomenda-se um período adicional de 2 semanas, dentro do qual geralmente ocorre a cicatrização.

Nos pacientes com úlcera duodenal pouco responsivos recomenda-se a dose diária de 40 mg por um período de 4 semanas, dentro do qual geralmente ocorre a cicatrização.

Úlcera duodenal e gástrica: a eficácia de **LOSEC MUPS** não é afetada pelo tratamento concomitante com anti-inflamatórios não-esteroidais e recomenda-se a manutenção da duração do tratamento.

Esofagite de refluxo

A dose usual em casos de esofagite de refluxo é de 20 mg por via oral 1 vez ao dia. O alívio dos sintomas é rápido e a cicatrização ocorre no prazo de 4 semanas na maioria dos casos. Naqueles pacientes que não obtiveram cicatrização neste período de tempo, recomenda-se um período adicional de 4 semanas, dentro do qual geralmente ocorre a cicatrização.

Nos pacientes com esofagite de refluxo grave recomenda-se a dose diária de 40 mg, por um período de 8 semanas, dentro das quais usualmente ocorre a cicatrização.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Recomenda-se uma dose inicial de 60 mg, 1 vez ao dia, que deverá ser ajustada individualmente e por um período de tempo que será determinado pela evolução clínica do paciente. Todos os pacientes com doença grave e resposta inadequada a outros tratamentos foram efetivamente controlados e em mais de 90% dos pacientes, com doses entre 20 e 120 mg diárias. Doses acima de 80 mg diárias devem ser divididas em duas tomadas.

Tratamento de manutenção para prevenção de recidiva de úlcera duodenal, úlcera gástrica em pacientes pouco responsivos, e tratamento de manutenção da esofagite de refluxo cicatrizada

Para prevenir a recidiva em pacientes pouco responsivos com úlcera gástrica, recomenda-se a administração diária de 20 mg de **LOSEC MUPS**. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 40 mg, 1 vez ao dia.

Para prevenção de recidiva em pacientes com úlcera duodenal e para o tratamento de manutenção de pacientes com esofagite de refluxo cicatrizada, a dose recomendada é de 10 mg 1 vez ao dia. Se necessário, a dose pode ser aumentada para 20-40 mg 1 vez ao dia.

Profilaxia de aspiração

Recomenda-se 40 mg na noite anterior à cirurgia, seguida de 40 mg na manhã do dia da cirurgia.

Erradicação do *H. pylori* associado à úlcera péptica

- Terapia tripla:

LOSEC MUPS 20 mg, amoxicilina 1 g e claritromicina 500 mg, 2 vezes ao dia, por 1 semana.

ou

LOSEC MUPS 20 mg, claritromicina 250 mg e metronidazol 400 mg (ou tinidazol 500 mg), 2 vezes ao dia, por 1 semana.

ou

LOSEC MUPS 40 mg 1 vez ao dia, com amoxicilina 500 mg, e metronidazol 400 mg, ambos 3 vezes ao dia, por 1 semana.

- Terapia dupla:

LOSEC MUPS 40-80 mg/dia, associado a 1,5 g/dia de amoxicilina em doses divididas durante 2 semanas. Em estudos clínicos, foram usadas doses diárias de até 1,5 a 3 g de amoxicilina.

ou

LOSEC MUPS 40 mg/dia associado a 500 mg de claritromicina, 3 vezes ao dia, por 2 semanas.

Para assegurar a cicatrização em pacientes com úlcera péptica ativa, usar dosagem para úlceras duodenais e gástricas.

Se o paciente mantiver *Helicobacter pylori* positivo, a terapia utilizada pode ser repetida.

Tratamento de erosões e úlceras gástricas e duodenais associadas ao AINE

Nos casos de pacientes com úlceras gástricas ou duodenais ou erosões gastroduodenais sob tratamento contínuo ou não com anti-inflamatórios não-esteroidais, a dose recomendada de **LOSEC MUPS** é de 20 mg 1 vez ao dia. O alívio dos sintomas é rápido e, a cicatrização ocorre no prazo de 4 semanas na maioria dos casos.

Naqueles pacientes que não obtiveram cicatrização neste período de tempo, recomenda-se um período adicional de 4 semanas, dentro do qual geralmente ocorre a cicatrização.

Para prevenção das erosões gastroduodenais, úlceras gástricas ou duodenais, e sintomas dispépticos associados ao AINE, a dose recomendada de **LOSEC MUPS** é de 20 mg 1 vez ao dia.

Dispepsia associada à acidez gástrica

Para o alívio dos sintomas em pacientes com dor/desconforto epigástrico, com ou sem azia, a dose recomendada é 20 mg uma vez ao dia.

Os pacientes podem responder adequadamente a 10 mg diários e, portanto, esta dose pode ser considerada como a dose inicial.

Se o controle dos sintomas não tiver sido obtido após 4 semanas de tratamento com 20 mg diários, recomenda-se investigação adicional.

Esofagite de refluxo grave em crianças a partir de 1 ano de idade

A posologia recomendada para a cicatrização é:

Peso	**Dose**
10-20 kg	10 mg 1 vez ao dia.
> 20 kg	20 mg 1 vez ao dia.

Se necessário, a dose pode ser aumentada para 20 mg e 40 mg, respectivamente.

Crianças: dados disponíveis do uso em crianças (de 1 ano ou mais) sugerem que a farmacocinética, dentro das doses recomendadas, seja similar àquela relatada em adultos.

Insuficiência renal: não é necessário ajuste de dose para pacientes com função renal comprometida.

Insuficiência hepática: em paciente com função hepática comprometida, dose diária de 10-20 mg geralmente é suficiente, visto que, nestes pacientes, a biodisponibilidade e a meia-vida plasmática de omeprazol estão aumentadas.

Idosos: não é necessário ajuste de dose para pacientes idosos.

9. REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

As seguintes reações adversas ao fármaco foram identificadas ou suspeitas no programa dos estudos clínicos de omeprazol e no uso pós-comercialização. Nenhuma foi considerada dose-relacionada. As reações estão classificadas de acordo com a frequência: comum (≥1/100 e <1/10), incomum (≥ 1/1000 e < 1/100), rara (≥ 10000 e < 1000), muito rara (< 1/10000).

Distúrbios dos sistemas sanguíneo e linfático
Raras: leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose e pancitopenia.

Distúrbios do sistema imunológico
Raras: reações de hipersensibilidade como febre, angioedema e choque/reações anafiláticas.

Distúrbios do metabolismo e nutrição
Rara: hiponatremia.
Muito rara: hipomagnesemia; a hipomagnesemia grave pode causar hipocalcemia. A hipomagnesemia também pode causar hipocalemia.

Distúrbios psiquiátricos
Incomum: insônia.
Raras: agitação, agressividade, confusão, depressão e alucinações.

Distúrbios no sistema nervoso
Comum: cefaleia.
Incomum: tontura, parestesia e sonolência.
Rara: alteração no paladar.

Distúrbios da visão
Rara: turvação da visão.

Distúrbios do ouvido e labirinto
Incomum: vertigem.

Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino
Rara: broncoespamo

Distúrbios gastrointestinais
Comuns: dor abdominal, constipação, diarreia, flatulência, náusea/vômito.
Raras: boca seca, estomatite, candidíase gastrointestinal e colite microscópica.

Distúrbios hepatobiliares
Incomum: aumento das enzimas hepáticas.
Raras: hepatite com ou sem icterícia, insuficiência hepática, encefalopatia em pacientes com doença hepática pré-existente.

Distúrbios na pele e tecidos subcutâneos
Incomuns: dermatite, prurido, erupção cutânea e urticária.
Raras: alopecia, fotossensibilidade, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnsons, necrólise epidérmica tóxica.

Distúrbios músculo-esqueléticos, do tecido conectivo e ossos
Raras: artralgia, mialgia e fraqueza muscular.

Distúrbios no sistema renal e urinário
Rara: nefrite intersticial.

Distúrbios do sistema reprodutivo e mamas
Rara: ginecomastia.

Distúrbios gerais e do local de administração
Incomum: mal estar.
Raras: aumento da transpiração, edema periférico.

Durante tratamento prolongado tem sido observado aumento na frequência de cistos glandulares gástricos. Essas alterações são uma consequência fisiológica da pronunciada inibição da secreção ácida, sendo benignas e parecendo ser reversíveis.

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

10. SUPERDOSE

Foram recebidos raros relatos de superdosagem com omeprazol. Foram descritas na literatura doses de até 560 mg e foram recebidos relatos ocasionais de doses únicas orais que atingiram até 2.400 mg de omeprazol (120 vezes a dose clínica recomendada geralmente).

Náusea, vômito, tontura, dor abdominal, diarreia e cefaleia foram relatados na superdosagem de omeprazol. Também foram descritos, em casos individuais: apatia, depressão e confusão.

Os sintomas descritos em relação à superdosagem com omeprazol foram transitórios e não foi relatada nenhuma consequência grave devido à superdosagem de omeprazol.

A taxa de eliminação não foi alterada (cinética de primeira ordem) com doses elevadas e não foi necessário nenhum tratamento específico.

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

III) DIZERES LEGAIS

MS - 1.1618.0075

Farm. Resp.: Dra. Gisele H. V. C. Teixeira - CRF-SP nº 19.825

Fabricado por: AstraZeneca AB (Gärtunavägen) – Södertälje – Suécia

Importado e embalado por: **AstraZeneca do Brasil Ltda.**
Rod. Raposo Tavares, km 26,9 - Cotia - SP - CEP 06707-000
CNPJ 60.318.797/0001-00
Indústria Brasileira

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Todas as marcas nesta embalagem são propriedade do grupo de empresas AstraZeneca.

LOS011

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 01/10/2014.